

**Revisión Literaria** de los Efectos Sobre el Sistema Musculo Esquelético de los  
Moduladores Selectivos de los Receptores Androgénicos (SARMs)

Wilson Fernando Mancera Castillo

Fundación Universitaria del Area Andina

Profesional en Entrenamiento Deportivo

Bogotá

2021

**Revisión Literaria** de los Efectos Sobre el Sistema Musculo Esquelético de los  
Moduladores Selectivos de los Receptores Androgénicos (SARMs)

Wilson Fernando Mancera Castillo

Proyecto de investigación

Asesora: Lina Maritza Leyva Cuero

Fundación Universitaria del Area Andina

Profesional en entrenamiento deportivo

Bogotá

2021

## Tabla de contenido

Introducción.....	4
Planteamiento del problema.....	5
Pregunta de investigación.....	7
Justificación.....	8
Objetivos .....	9
Marco teórico .....	10
Metodología .....	19
Resultados.....	21
Discusión.....	32
Conclusiones y Recomendaciones .....	34
Referencias .....	35
Anexos.....	37

## INTRODUCCIÓN

En esta revisión literaria están inmersos los efectos y funcionamiento sobre el sistema muscular esquelético de los Moduladores Selectivos de los Receptores Androgénicos (SARMs) por sus siglas en inglés “selective androgen receptor modulator”. Estos fármacos son altamente utilizados por aficionados al fitness, con objetivos en cambios de la composición corporal, esto por recomendación de terceros ajenos a información científica al respecto. La importancia de esta investigación radica en informar de manera verídica mediante evidencia científica lo que sucede con el consumo de SARMs a nivel muscular esquelético y sus posibles efectos secundarios.

Los SARMs han ganado popularidad por ofrecer acciones anabólicas asociadas a los andrógenos con la esperanza de efectos androgénicos mínimos. Si bien varios SARMs se encuentran en fases preclínicas y clínicas destinadas a grupos demográficos sujetos a hipogonadismo, desgaste muscular y osteoporosis (Machek et al., 2020). Varias organizaciones atléticas y afiliadas de pruebas de drogas se han dado cuenta del uso cada vez más generalizado de los SARMs entre los competidores y posteriormente, han prohibido su uso (So et al., 2021).

***Palabras clave:*** Anabólicos, efectos, musculoesquelético, andrógenos, SARMs

## 1. Planteamiento del Problema

Los SARMs denominados así por sus siglas en inglés “selective androgen receptor modulator” surgieron en los años 1940 tras la modificación y experimentación de la testosterona. Se planteó su uso como ayuda en la rehabilitación de enfermedades como la distrofia muscular, cáncer de mama, sarcopenia, osteoporosis, caquexia por cáncer entre otras. Partiendo de que numerosos estudios indican que buenos índices de masa muscular en una persona disminuyen los riesgos de morbilidad. (Thevis & Schänzer, 2018)

En la actualidad encontramos varios tipos de ayudas ergogénicas y farmacológicas con fines de cambios en la composición corporal. Los moduladores selectivos de los receptores androgénicos o SARMs hacen parte de éstos sin ser una alternativa tan peligrosa como los esteroides anabólicos (AAS). Son utilizados por diferentes tipos poblacionales, como deportistas o no para potencializar su masa muscular, densidad ósea, recuperación y porcentaje de grasa. (Morimoto et al., 2020)

Los SARM tienen un efecto anabólico altamente seleccionado en músculos y huesos, con características antagónicas en órganos productivos como la próstata. Por lo tanto, se han investigado los SARM para el tratamiento de la osteoporosis, la sarcopenia y la caquexia; sin embargo, su uso en la práctica clínica sigue sin estar aprobado en Estados Unidos por la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos) por ende, en ese país es ilegal su compra y venta. (Jayaraman et al., 2014)

La ingesta de Rad 140; que es uno de los SARMs más comercializados ha demostrado poseer propiedades altamente anabólicas debido a su afinidad con el receptor androgénico

produciendo el anabolismo del músculo esquelético sin afectar de forma negativa otros tejidos. Además de esto; se consume de forma oral lo que lo hace una ayuda ergogénica fácil de usar y efectiva; su nombre comercial “TESTOLONE” es el más utilizado por los usuarios (Barbara et al., 2020) dado que se considera en parte sustituto de la testosterona, sus resultados en crecimiento muscular son superiores a los de la testosterona y dihidrotestosterona (DHT) (Jayaraman et al., 2014)

El Rad-140 al igual que los demás SARMs se encuentra en etapa de desarrollo para tratar desórdenes relacionados con la pérdida de masa muscular y la inhibición del cáncer de mama (Yu et al., 2017), fue creado por “Radius Health INC” sin embargo ha venido siendo altamente utilizado en el mundo del culturismo como alternativa a algunos esteroides con más efectos secundarios. (Miller et al., 2011)

Los efectos a largo plazo no han sido aún documentados en evidencia científica, se desconoce qué tan peligrosos pueden llegar a ser, el consumo de estos viene siendo casi una tendencia, eh de ahí la necesidad de recopilar información verídica que demuestre los efectos de su consumo.

## 1.1 Pregunta de Investigación

Esta investigación surge de la intención de recolectar información científica y responder  
¿Cuáles son los efectos de los SARMs sobre el sistema músculo esquelético? esto mediante una  
revisión de artículos científicos publicados en bases de alta confiabilidad.

## 2. Justificación

Los SARMs han ganado su popularidad por ofrecer efectos anabólicos similares a los esteroides anabolizantes androgénicos (AAS) con la ventaja de poseer efectos secundarios mínimos, sin embargo, se encuentran aún en fases preclínicas y clínicas con objetivos de estudio para diferentes enfermedades como osteoporosis, sarcopenia entre otras. (Solomon et al., 2018)

Sus principales consumidores suelen ser principiantes en la vida fitness, quienes llegan a ellos por recomendaciones de terceros y con el afán de generar cambios en su composición corporal de manera estética optan por esta opción aparentemente “saludable”; estos son considerados usuarios recreativos. Ellos corren el riesgo de adquirir al azar estos SARMs por internet, sin saber de que manera son manipulados o si su proceder es adulterado, a este riesgo se le suma las dosis que empíricamente consumen. (Machek et al., 2020)

Debido a la facilidad de adquisición por su precio y disponibilidad por internet junto a sus propiedades anabólicas estos SARMs se consideran drogas con alto potencial de dopaje en el deporte, se agregaron en el año 2008 a la lista de prohibiciones de la Agencia Mundial Antidopaje (WADA-World Anti-Doping Agency) y a el Comité Olímpico Internacional (COI) esto a pesar de que ningún SARM ha recibido todavía aprobación clínica. (Thevis & Sch, 2018)

La revisión de la literatura actual disponible sobre los SARMs, permitirá comprender su funcionamiento, eficacia y considerar si realmente pueden considerarse una alternativa segura para sus consumidores. Como profesional en entrenamiento deportivo es pertinente tener un conocimiento a fondo de esta temática para soportar teóricamente los efectos que genera este tipo de fármacos, crear conciencia del uso deliberado de estas sustancias y educar a los deportistas y personas aficionadas sobre los resultados y consecuencias de su uso.



### 3. Objetivos

#### *3.1 Objetivo General*

Establecer los efectos generados por los moduladores selectivos de los receptores androgénicos SARMs sobre el sistema musculoesquelético.

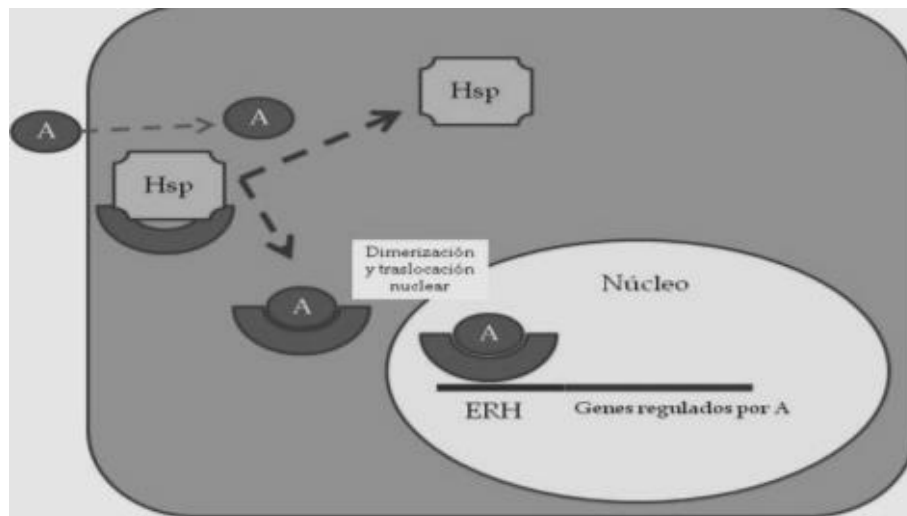
#### *3.2 Objetivos Específicos*

- Identificar los cambios sobre el sistema musculoesquelético ante el consumo SARMs.
- Describir el impacto provocado por el uso de los SARMs.

## 4. Marco Teórico

### *4.1 Receptor de Andrógenos AR*

El RA constituye una proteína que forma parte de la súper familia de los Receptores Nucleares, en esta familia encontramos seis subgrupos de receptores; receptor de estrógenos, de hormonas adrenales, de hormonas tiroideas, de andrógenos, del ácido retinoico, y de vitamina (Levalle & Lalosa, 2015). El RA en ausencia de andrógenos (Ao) se encuentra inactivo en el citoplasma, unido a proteínas de Shock térmico (Hsp70 y Hsp90). En presencia de Ao se produce la disociación del receptor a las Hsp y la unión al Ao, con posterior dimerización (reacción química en la que dos moléculas de subunidades idénticas (monómeros) forman una estructura química única) del receptor, formando homodímeros, (estructuras que se forman cuando se combinan dos moléculas del mismo tipo de proteína), traslocación (anormalidad cromosómica mediante la cual hay una ruptura en un cromosoma en particular, y ese cromosoma a continuación, se unirá en un cromosoma diferente.) al núcleo y unión al ADN en los elementos de respuesta a la hormona, para facilitar la transcripción o no de los genes regulados por los Ao. El dominio NH<sub>2</sub> terminal constituye más del 60 % de la proteína que conforma el RA y contiene una región de regulación de la actividad del receptor, al unirse a coactivadores y correpresores específicos de tejidos, que determinan así la especificidad y selectividad de la acción hormonal en el tejido, junto a los promotores de cada gen. (Levalle & Lalosa, 2015)



**Figura 1.** Mecanismo acción del RA, tomado de (Levalle & Lalosa, 2015)

Los andrógenos difunden a la célula y se unen al RA en el citoplasma, se dimeriza receptor y activado se transloca al núcleo, donde ocupa los elementos de respuesta a la hormona (ERH) en las regiones promotoras de los genes regulados por andrógenos, estimulando o bloqueando la transcripción proteica

#### **4.2 Moduladores selectivos de los receptores androgénicos SARMs**

Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARMs) son fármacos que pueden ejercer diversos grados de efectos tanto agonistas como antagonistas sobre los receptores de andrógenos (AR) en diferentes tejidos (Choi & Lee, 2015). Sus acciones pueden entenderse considerando los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) que los precedieron. Un SERM ampliamente utilizado para tratar el cáncer de mama, el tamoxifeno, actúa como antagonista en la mama, agonista en el hueso y agonista parcial en el útero. Los efectos de estos agentes son precisamente lo que los hace atractivos, porque se pueden adaptar para abordar situaciones específicas. (Solomon et al., 2018)

En la comunidad de la química médica, durante bastante tiempo, se han buscado compuestos que estimulan selectivamente el crecimiento muscular y óseo mientras minimizan los efectos hipertróficos en los tejidos sexuales como la próstata en machos y clítoris en hembras, dichos compuestos se han denominado moduladores selectivos del receptor de andrógenos o SARM (Miller et al., 2011).

El concepto de SARM evolucionó a partir de moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), que se han utilizado clínicamente durante más de 2 décadas para reponer los estrógenos circulantes decrecientes en condiciones posmenopáusicas. Se espera que los SARM muestren no solo efectos anabólicos en órganos como los músculos y el sistema nervioso central (SNC), sino también efectos antagónicos o neutrales en la próstata. (Aikawa et al., 2015)

Si se hace una comparación entre los SARMs y los AAS, los primeros resultan ser un fármaco selectivo que no afecta a nivel general sino más bien a nivel localizado (células musculoesqueléticas del cuerpo) siendo mucho más seguros y menos perjudiciales a medias y bajas dosis,

en cambio los Esteroides Anabólicos son generalizadores, Actuando a nivel cardiaco, hepático, renal y muscular entre otros.(Solomon et al., 2018) .

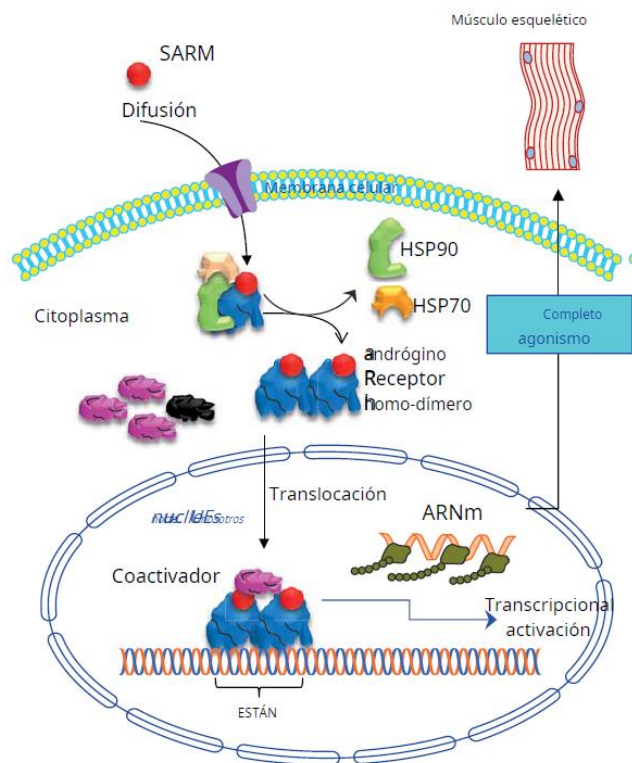
#### ***4.2.1 Funcionamiento***

Los experimentos básicos de laboratorio han buscado investigar y optimizar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los SARMs de acuerdo con su sitio de acción deseado. Los SARMs han sido diseñados químicamente para más específicos y apuntar directamente a la función AR en ciertos tejidos mientras minimiza los efectos fuera del objetivo. Hay una variación mínima entre la estructura de AR, pero el medio regulador de cada tejido permite que los SARMs posean especificidad de tejido. Se han utilizado modelos animales para investigar el efecto de los SARMs en el músculo esquelético en ratas. Se han utilizado modelos animales de distrofia muscular para investigar el uso de SARMs en patología muscular, lo que demuestra resultados alentadores. Los SARMs también se han probado como anticonceptivos hormonales reversibles en ratas. Aunque todavía son estudios preliminares, los investigadores han investigado el posible uso de SARMs en el Alzheimer, hiperplasia prostática benigna (HPB) y osteoporosis.

Estos fármacos han comenzado a estudiarse en las fases preclínica y clínica como opciones de tratamiento para la caquexia relacionada con el cáncer, el cáncer de mama, la HPB y el hipogonadismo (Aikawa et al., 2015). Hay varios ensayos clínicos de fase 1 y fase 2 en curso que investigan el uso de SARMs. En cuanto a su funcionamiento al igual que los andrógenos, los SARMs ingresan al citoplasma, donde desplazan el receptor de andrógenos de las proteínas de choque térmico. Una vez unidos, se trasladan al núcleo y actúan como factores de transcripción al unirse a los elementos de respuesta de andrógenos (ARE). Según el tipo de tejido y el entorno

regulador de la célula, diferentes proteínas correguladoras ayudan a determinar y modular la respuesta transcripcional (Solomon et al., 2018).

En seguida se muestra cómo actúa un SARM selectivamente en el músculo esquelético



**Figura 2.** Diagrama molecular para la selectividad de un SARM, tomado de (Choi & Lee, 2015)

Los SARMs ejercen una fuerte acción agonista en los tejidos diana, como el músculo esquelético o el hueso, mediante el reclutamiento de coactivadores y la posterior activación transcripcional de genes diana asociados con efectos biológicos anabólicos.

AR: receptor de andrógenos; SON: Elemento de respuesta de andrógenos; DHT: dihidrotestosterona; HSP: proteína de choque térmico; SARM: moduladores selectivos del receptor de andrógenos

### 4.2.2 Clasificación

Los diferentes SARMS expuestos a continuación son los compuestos más usados y conocidos (Machek et al., 2020).

- ***GTx-024 / Enobosarm / MK-2866 / Ostarine***

Más nombrado en la literatura como enobosarm, es actualmente uno de los principales SARM para futuras aplicaciones clínicas al igual que otros, es biodisponible por vía oral y no esteroide, cuenta con una vida media de 24 horas en el cuerpo (Machek et al., 2020). Se han realizado estudios en roedores y humanos.

- ***LGD-4033 / Ligandrol***

Este SARM, más conocido como ligandrol al igual que el ostarine cuenta con biodisponibilidad por vía oral, sin embargo su vida media apreciable es de 24 a 36 horas (Machek et al., 2020). Se han realizado estudios en humanos.

- ***RAD140 / Testolone***

Se considera uno de los SARMS más populares por su uso en el fitness, con igualdad de biodisponibilidad que sus semejantes. Se desarrolló como un candidato prometedor entre varios análogos en los esfuerzos por realizar pruebas preclínicas, se han realizado estudios en roedores y primates demostrando su vida media apreciable en 24 horas, en humanos también se han realizado estudios, **sin embargo en orientación a enfermedades como el cáncer de mama** (Machek et al., 2020).

- ***S-4 / Andarine***

En cuanto a este SARM, existe evidencia en roedores donde se demuestra sus cualidades como agente anabólico y su vida media apreciable es de 24 horas (Machek et al., 2020)

### 4.3 *Sistema musculoesquelético*

El sistema musculoesquelético humano proporciona la forma, estabilidad y movimiento al cuerpo, este está compuesto por los huesos, músculos, tendones, ligamentos y articulaciones. El proceso de hipertrofia de las fibras del músculo se produce como resultado del equilibrio proteico muscular positivo y la adición de células satélite a las fibras musculares. Esto se logra cuando la tasa de síntesis de nuevas proteínas musculares (MPS) supera la de degradación de proteínas musculares (MPB) (Valenzuela et al., 2019). Los ejercicios de fuerza-Resistencia generan los estímulos que producen una ganancia neta de proteínas musculares desarrollando así la hipertrofia de las fibras musculares. El recambio de proteínas dentro del músculo es la suma de los procesos de síntesis de proteínas musculares (MPS) y degradación de proteínas musculares (MPB). Los desequilibrios crónicos entre los procesos de MPS y MPB conducen a una ganancia neta en el tamaño de la reserva de proteínas (hipertrofia:  $MPS > MPB$ ) o una pérdida neta (atrofia:  $MPB > MPS$ ). A menudo, los atletas buscan maximizar una respuesta hipertrófica al ejercicio con la aceptación general de que esto puede traducirse en ganancias de rendimiento. La hipertrofia, o la compensación de la atrofia, también puede ser un objetivo para los atletas que se recuperan de una lesión, por lo que es importante comprender los mecanismos que regulan la masa muscular. (Phillips, 2014)

El músculo esquelético es un tejido que posee plasticidad, cuya masa está regulada por el equilibrio entre la tasa de síntesis de proteínas musculares (MPS) y la degradación (MPB) Los estímulos anabólicos como el entrenamiento de fuerza-resistencia son capaces de impulsar MPS, aunque RT también puede tener el efecto opuesto de MPB, especialmente si se realiza en ayunas. Para facilitar una respuesta anabólica a la RT o prevenir el desgaste muscular en situaciones de



atrofia, una estrategia dietética adecuada desempeñará un papel clave al suprimir la MPB. (Valenzuela et al., 2019)

La masa muscular y la fuerza se han relacionado con el rendimiento deportivo, la salud y la mortalidad en general. Por lo tanto, la mejora de estas dos propiedades del músculo esquelético es esencial en todos los sujetos, desde los atletas de élite hasta los individuos mayores desentrenados (Egan & Zierath, 2013).

#### ***4.3.1 Hormonas y Sistema Musculoesquelético***

Andrógeno es un término general para las hormonas esteroides, estos provocan diversas respuestas biológicas a través del receptor de andrógenos (AR), incluidos los efectos anabólicos, osteoblásticos y hematopoyéticos, así como el mantenimiento de la libido (Machek et al., 2020). La señal para la producción de andrógenos comienza con la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) a través de la secreción hipotalámica, lo que resulta en la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) de la hipófisis anterior. Posteriormente, la LH estimula las células de Leydig de los testículos en los hombres para que produzcan testosterona (Machek et al., 2020). La testosterona es uno de los principales andrógenos del cuerpo y se sintetiza principalmente a partir del colesterol en los testículos. En la próstata, la reductasa convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), que muestra la actividad agonista AR más potente entre todos los andrógenos naturales. puede potencialmente inducir efectos secundarios como la exacerbación de la hipertrofia prostática benigna (HPB) o la progresión del cáncer de próstata latente. Además, la testosterona y sus ésteres no se pueden administrar por vía oral debido a la rápida eliminación hepática y la hepatotoxicidad. En

consecuencia, los compuestos se administran mediante inyección intramuscular, implantación quirúrgica o administración transdérmica inconvenientes usando parches o geles. Aunque los esteroides anabólicos androgénicos están disponibles como formulaciones orales, la hepatotoxicidad limita el uso extensivo de tales análogos en la terapia crónica lo que dio camino a optar por una alternativa más “fácil”, los SARMs (Morimoto et al., 2020).

La unión de la testosterona producida endógenamente y el importante metabolito activo dihidrotestosterona AR inicia una gama notablemente diversa de actividades biológicas que pueden variar según el sexo, la edad y el estado hormonal de un sujeto. La actividad de AR es fundamental para el desarrollo y la función sexual humana normal, pero más allá de este papel característico, la activación de la AR también tiene efectos importantes en diversos objetivos como huesos, hígado, músculos y el sistema nervioso central.(Miller et al., 2011)

## 5. Metodología

**5.5 Tipo de Estudio:** **Revisión de literatura:** esta investigación recopila y analiza diferentes estudios a través de un proceso que permitirá responder a la pregunta investigativa (Garcia, 2017)

### *5.2 Fuentes de Información*

Para la debida recopilación de artículos se usaron las bases de datos alojadas en la página de la Fundación Universitaria del Area Andina, estas fueron:

- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Sciencedirect: <https://www.sciencedirect.com>

### *5.3 Criterios de Selección*

- El periodo de tiempo en el que se realizó la búsqueda de la literatura de esta investigación es a partir del mes de septiembre de 2020 hasta el mes de abril del año 2021
- Para la selección de artículos se incluyeron documentos de los últimos **11 años** (2010-2021)
- El idioma de los artículos seleccionados fue en ingles

### ***5.4 Criterios de Inclusión y Exclusión***

Tabla N°1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Artículos que describen los efectos de los SARMs desarrollados en animales y en humanos</li> <li>● Artículos de revistas indexadas publicados en los últimos 10 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Artículos que describen efectos de los SARMs no relacionados con el sistema musculoesquelético</li> </ul>

### ***5.5 Estrategias de Búsqueda***

Se inicio con una capacitación por parte de la universidad, donde un **funcionario** de la biblioteca explico el cómo emplear las bases de información suscritas y de libre acceso, determinando así el uso correcto de los términos Mesh, el idioma de búsqueda y demás aspectos que fueron clave en la recopilación de estos artículos. No fueron agregados artículos diferentes al inglés. Partiendo de allí, se realizaron análisis de los respectivos artículos, buscando congruencia principalmente entre el consumo o pruebas en animales y humanos de los SARMs .

5.5.1 Términos (MESH): Hace referencia a las palabras claves utilizadas que brindaron mayor precisión en la búsqueda

Tabla N°2 Términos Mesh

Español	Ingles
<ul style="list-style-type: none"><li>• SARMS</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SARMS</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anabólicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anabolics</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hormonas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hormones</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fármacos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Drugs</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Musculoesquelético</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Musculoskeletal</li></ul>

## 5.5.2 Operadores booleanos y conjunto de términos que utilizaron en la búsqueda

Tabla N°3. Resultado de la búsqueda

País de origen	Base de Datos	Términos de Búsqueda	N° de Artículos encontrados		N° de artículos escogidos	
			Español	Ingles	Español	Ingles
Estados unidos	Pubmed	Sarms IN humans	0	82	0	2
Estados unidos	Pubmed	Sarms IN animals	0	50	0	3
Estados unidos	Pubmed	Rad- 140 AND humans	0	5	0	2
Pises bajos	Sciencedirect	AnsabolicS AND Sarms	0	27	0	2
Estados unidos	Pubmed	Sarms AND muscular hipertrofy	0	12	0	3
Estados unidos	Pubmed	characteristics OF sarms	0	6	0	2

## 6. Resultados

Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARMs) se unen diferencialmente a los receptores de andrógenos dependiendo de cada SARMs y estructura química. Como resultado, los SARMs dan una actividad celular anabólica al tiempo que evitan muchos de los efectos secundarios de los esteroides anabólicos actualmente disponibles. Los SARM se han estudiado en el tratamiento del cáncer de mama y la caquexia y también se han utilizado como agentes que mejoran el rendimiento (Solomon et al., 2018)

La principal característica de separación entre la administración de AAS y SARM puede ser el riesgo relacionado con reducciones crónicas en los niveles de testosterona y gonadotropinas circulantes. Varios de los SARM mencionados anteriormente muestran acciones dependientes de la dosis sobre la testosterona (libre, total o ambas) y las gonadotropinas, lo que se vuelve más preocupante debido a la disponibilidad de estos compuestos en dosis superiores a la eficacia clínica (Barbara et al., 2020). La administración crónica de SARMs bien puede activar selectivamente la señalización de AR, pero potencialmente a costa de niveles reducidos de testosterona global que desempeñan funciones sistémicas imperativas como andrógenos a través de su aromatización a estradiol, además, mientras que la médula suprarrenal expresa receptores de LH y es responsable de una minoría de la síntesis de testosterona, investigaciones anteriores han demostrado que los SARMs no afectan la esteroidogénesis suprarrenal en ningún grado significativo (Machek et al., 2020)

Los diferentes fármacos informados en esta revisión literaria tienen diferentes funciones y efectos que los caracterizan. En el caso del Enobosarm demuestra un aumento de la masa muscular y la densidad ósea, así como efectos secundarios androgénicos mínimos en la próstata y

los testículos en los roedores machos, además, uno de los grupos estudiados de 3 mg / día experimentó una disminución de la glucosa en sangre y una mejora estadísticamente significativa en la potencia funcional para subir escaleras en comparación con el grupo de placebo. (Dalton et al.,2011) Tanto el grupo de 1,0 mg / día como el de 3,0 mg / día experimentaron una mejora de la resistencia a la insulina y una disminución de los triglicéridos séricos (TAG), junto con reducciones del colesterol total. El mismo grupo informó resultados similares en un ensayo de fase I anterior, en el que enobosarm facilitó un aumento de la masa magra sin efectos adversos en la piel o la próstata entre 48 hombres sanos de mediana edad y 23 ancianos (Machek et al., 2020).

Por su parte el ligandrol ha demostrado actividad anabólica en músculos y huesos sin una acción notable en la próstata, (Basaria et al.,2017) utilizaron dosis de 0,1, 0,3 y 1,0 g administradas a hombres sanos de 21 a 50 años durante 21 días. A pesar de un aumento de tres veces en las concentraciones de LGD-4033, los sujetos no vieron aumentos significativos en la fuerza (una repetición máxima de prensa de piernas y prueba de subida de escaleras de 12 pasos) sin embargo, hubo un aumento dependiente de la dosis en la masa corporal magra (LBM). Total, y LDL el colesterol no cambió, mientras que el TAG disminuyó. Los sujetos en todos los protocolos de dosificación vieron una supresión dependiente de la dosis de SHBG después de 21 días de administración. El grupo con la dosis más alta (grupo de 1,0 mg / día) vio la testosterona libre y la FSH suprimidas, a diferencia de la LH sin cambios. No obstante, todos los marcadores sanguíneos reducidos volvieron a los valores iniciales 35 días después de la interrupción del tratamiento con LGD-4033(Machek et al., 2020).

RAD140 (también conocido como Testolone), se desarrolló originalmente para el tratamiento de la pérdida de masa muscular debido a la caquexia y también se investigó para tratar el cáncer de mama (Yu et al., 2017). Para este compuesto se han realizado estudios en



animales **específicamente en ratas y monos**, Mostraron que RAD140 tenía un mayor efecto anabólico que la testosterona, pero con sustancialmente con menos efectos androgénicos. No se encontró pruebas **en humanos (So et al., 2021)** RAD140 ya ha ganado popularidad entre los culturistas para el crecimiento de la masa muscular; así lo ha destacado el mal uso del RAD140 en un ciclista, que fue sancionado con 4 años de suspensión (So et al., 2021)

En un examen posterior, los investigadores evaluaron los efectos de RAD140 en ratas macho intactas, administrando múltiples dosis (0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 10,0 y 30,0 mg / kg) junto con un control de vehículo y 0,5 mg / kg de propionato de testosterona durante 11 días. El SARM aumentó el músculo elevador del ano por encima del control intacto con la dosis más baja de 0,1 mg / kg, notablemente sin estimular la próstata hasta la dosis máxima de 30,0 mg / kg. Además, el mismo grupo investigó los efectos de RAD140 sobre la masa magra y grasa en primates intactos (monos cinomolgos) que recibieron tres dosis (0,01, 0,1 y 1,0 mg / kg) durante 29 días. Aunque la masa grasa no se alteró de manera perceptible, los autores notan un efecto cualitativo (pero no significativo) en el aumento de la masa corporal magra según la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). La testosterona se suprimió en los tres grupos a casi la mitad de los valores iniciales originales, con disminuciones consistentes, aparentemente dependientes de la dosis, en TAG, LDL (excepto en el grupo de 0.01 mg / kg, que experimentó un aumento del 8%) y HDL (Machek et al., 2020).

Por otro lado, el ultimo SARM señalado; Andarine en una investigación posterior dirigida por (Kearbey et al.,2011) utilizó 120 OVX y roedores hembra operados de forma simulada que recibieron una amplia gama de dosis de (0,1, 0,3, 0,5, 0,75, 1,0, 3,0 mg / kg), examinando la composición corporal a través de DEXA. Descubrieron una disminución dependiente de la dosis mediada por S-4 en la masa grasa, mediante la cual 3.0 mg / día pudieron igualar la masa grasa de

los controles intactos a 0,1 mg / día. Específicamente, la dosis de 3 mg / día evitó por completo la pérdida ósea.

Como se muestra anteriormente los resultados arrojados mayormente son favorables y selectivos. Varios de los SARM mencionados muestran acciones dependientes de la dosis sobre la testosterona, lo que se vuelve más preocupante debido a la disponibilidad de estos compuestos en dosis superiores a la eficacia clínica. La administración crónica de SARM bien puede activar selectivamente la señalización de AR, pero potencialmente a costa de niveles reducidos de testosterona global que desempeñan funciones necesarias, los niveles de andrógenos circulantes juegan un papel sistémico importante en los hombres. Están involucrados en la espermatogénesis normal, la función testicular, el crecimiento del cabello, la retención de nitrógeno, el mantenimiento de la densidad ósea, así como la acumulación y distribución de masa muscular. Además, la testosterona y la DHT imparten funciones biológicas específicas; la testosterona promueve la diferenciación y la hipertrofia muscular y la DHT es fundamental en el crecimiento del vello facial y corporal(Aikawa et al., 2015).

Las consecuencias finales de los SARM en dosis suministradas en el mercado web solo pueden llegar a conocerse **cuando los consumidores actuales y futuros** informen de posibles efectos secundarios. Como se indicó anteriormente, varios de los compuestos mencionados tienen resultados primarios variados (farmacocinética, fuerza, composición corporal, etc.), inhabilitando declaraciones más concluyentes sobre la eficacia individual del SARM y / o sus efectos individuales. También persiste la necesidad de fundamentar los mecanismos de acción del SARM; No se comprende bien cómo funciona cada compuesto de forma única, ni se describe bien el funcionamiento general de los SARM (Machek et al., 2020).

**Tabla N°4 Matriz de Análisis**

título	problemática abordada en la investigación	metodología	objetivos	referentes conceptuales	análisis y discusiones	conclusiones	aporte a la revisión narrativa de literatura
<p><b>1.</b> Consideraciones, posibles contraindicaciones y posibles mecanismos para el efecto deletéreo en el uso recreativo y deportivo de moduladores selectivos de receptores de andrógenos (SARM) en lugar de esteroides anabólicos androgénicos: una revisión narrativa</p>	<p>La manera en que los AAS son usados sin alguna regulación por parte de atletas y se contrasta sus efectos en comparación con los SARMS</p>	<p>Los términos de estrategia de búsqueda que describen la eficacia y los mecanismos de acción en AAS, SARM y compuestos auxiliares como "andrógeno", "receptor de andrógenos", "estradiol", "receptor de estrógeno", "hormona luteinizante", "hormona estimulante del folículo", "gonadotropinas", "eje hipotalámico pituitario-gonadal" y "Eje hipotalámico-pituitario-ovárico".</p>	<p>El propósito de esta revisión narrativa es discutir la evidencia actual con respecto a los AAS y los mecanismos de acción de SARMS y demostrar la eficacia de varios compuestos SARM destacados en una variedad de ensayos científicos, así como teorizar sobre las contraindicaciones de amplio alcance y los posibles efectos deletéreos, así como las posibles direcciones</p>	<p>Las bases de datos utilizadas durante la búsqueda bibliográfica incluyeron PubMed y Google Scholar desde 2000 hasta mayo de 2020.</p>	<p>Enobosarm, GSK2881078 y RAD140 son los SARM más empíricamente viables en medio de las terapias clínicas, mientras que los restantes están poco investigados (o carecen de ensayos en humanos o evidencia suficiente) o han cesado de producirse. Claramente, pocos han alcanzado las etapas de ensayo clínico y los existentes tienen variables de resultado mixtas y, a menudo, hallazgos inconsistentes. Por lo tanto, no es descabellado</p>	<p>Se ha dado información sobre la función AR, la acción de los andrógenos y la literatura disponible sobre compuestos comúnmente comercializados como SARM, aún queda mucho por dilucidar. La investigación futura tiene la tarea principal de ampliar las investigaciones sobre los compuestos mencionados anteriormente, demostrando una mayor eficacia en ensayos humanos clínicamente aprobados entre</p>	<p>Este artículo en especial brinda las bases sustentables necesarias para establecer los tipos de SARMS, la evidencia actual sobre ellos y los casos de reposte tanto en humanos como animales</p>

			futuras con respecto al uso agudo y crónico de SARM.		suponer que los posibles candidatos a SARM se están produciendo farmacológicamente a una velocidad que supera la velocidad a la que pueden ser examinados suficientemente. Además, las consecuencias finales de los SARM en dosis suministradas en el mercado negro solo pueden llegar a conocerse cuando los abusadores actuales y futuros informan de posibles efectos secundarios.	poblaciones sanas, incluida la investigación longitudinal, al tiempo que proporciona nuevas investigaciones en humanos entre los compuestos que permanecen en etapas preliminares.	
<b>2.</b> Evaluación comparativa de la seguridad del receptor de andrógenos selectivo moduladores y anabolizantes	La alta y libre distribución de los SARMs y los AAS sin que el consumidor	Se realizó una revisión de la literatura en las	En esta revisión, se realizó un análisis comparativo de los perfiles de seguridad de los AAS y los SARM para	Para una revisión toxicológica sistémica de los AAS Y SARMs activos por vía	Si bien la hepatotoxicidad AAS está asociada con la estructura química, esto puede no ser cierto en el caso de los SARM, que	Los SARM demostraron perfiles de seguridad superiores a los de los	Este artículo aportó el funcionamiento de un SARM a nivel celular, además de su comparación

esteroides androgénicos	tenga idea de su proceder	bases de datos PubMed / Medline y ScienceDirect utilizando los términos clave	predecir los efectos adversos para la salud en ensayos clínicos a largo plazo y para evaluar el potencial de los SARM como fármacos terapéuticos para diversas enfermedades de desgaste muscular.	oral, se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE y TOXNET	tienen una amplia variedad de plantillas estructurales. La hepatotoxicidad de los SARM observada tanto en estudios preclínicos como clínicos puede atribuirse, en parte, a efectos tóxicos específicos del compuesto en lugar de ser problemas relacionados con la clase y basados en la estructura. También indica que se requieren extensos ensayos clínicos a largo plazo para llegar a una conclusión sobre la hepatotoxicidad de los SARM.	AAS en ensayos preclínicos y clínicos. . Los efectos reductores de HDL y la hepatotoxicidad de los SARM deben controlarse cuidadosamente en los ensayos clínicos. . Aunque se necesitan más datos clínicos a largo plazo sobre cuestiones de seguridad, los SARM son candidatos atractivos para el tratamiento de la atrofia muscular asociada con una amplia gama de enfermedades crónicas.	y beneficios ante los AAS
-------------------------	---------------------------	---	---	--	---	--	---------------------------

<p><b>3. Moduladores selectivos de receptores de andrógenos: conocimientos actuales y aplicaciones clínicas</b></p>	<p>La poca evidencia de los SARMs en humanos, la información más reciente y estudios en animales.</p>	<p>Se realizó una revisión de la literatura en la base de datos PubMed / Medline utilizando los términos moduladores selectivo del receptor de andrógenos, hipogonadismo, caquexia, cáncer de mama, hiperplasia prostática benigna .</p>	<p>Presentar los antecedentes, mecanismos, aplicaciones clínicas actuales y potenciales, así como riesgos y Beneficios de los SARMs.</p>	<p>Sociedad Internacional de Medicina Sexual, Pubmed, Medline</p>	<p>La investigación básica se ha centrado en la farmacocinética y la farmacodinamia de estos agentes, demostrando una buena disponibilidad con escasez de interacciones farmacológicas. Los primeros estudios clínicos han demostrado usos potenciales de los SARM en el tratamiento de la caquexia relacionada con el cáncer y cancer de mama con resultados positivos</p>	<p>Los SARM tienen numerosas aplicaciones clínicas posibles, prometedoras para el uso seguro en el tratamiento de la caquexia, la HPB, el hipogonadismo, el cáncer de mama y el cáncer de próstata.</p>	<p>La interpretación de este texto dejo en claro y apporto para esta investigación las multiples enfermedades a las que este fármaco puede ayudar a intervenir.</p>
---	---	--	--	---	---	---	---

<p>4.Un modulador selectivo del receptor de andrógenos SARM-2f activa el receptor de andrógenos, aumenta la masa corporal magra y suprime los niveles de lípidos en sangre en monos</p>	<p>Existe muy poca evidencia mediante la cual se asegure dosis seguras para la ingesta de un SARM</p>	<p>Se midieron el peso corporal (BW), la masa corporal magra (LBM) y los niveles plasmáticos de colesterol total, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, lipoproteína (a), alanina aminotransferasa y asparagina aminotransferasa después de 4 semanas. de tratamiento con SARM-2f (1, 3 y 10 mg / kg /</p>	<p>Identificar los cambios en masa corporal magra y nivel de lípidos en sangre tras tratamiento con SARMS</p>	<p>Compañía farmacéutica Takeda</p>	<p>Los ensayos de reportero revelaron que el SARM-2f y la testosterona tenían efectos similares en el AR del mono, mientras que el SARM tenía un efecto más alto que la testosterona en el AR humano. Varias dosis orales durante 4 semanas en monos revelaron que el SARM-2f tenía efectos anabólicos más potentes que la testosterona.</p>	<p>Los monos requirieron una exposición al fármaco aproximadamente 30 veces mayor para ganar peso corporal, en comparación con las ratas. Además, 2 semanas o menos de tratamiento diario con SARM-2f son suficientes para aumentar el peso corporal en roedores. Por el contrario, el peso corporal no aumentó significativamente después de 2</p>	<p>Esta investigación se convierte en pieza clave dentro del desarrollo de este artículo porque aporta los resultados tras intervenciones con primates, los animales a los que más nos parecemos a nivel fisiológico.</p>
---	---	---	---	-------------------------------------	--	---	---

		día, QD, po) o enantato de testosterona (TE; 2 mg / kg / 2 semanas, sc) en monos				semanas de tratamiento diario con SARM-2f a 10 mg / kg en este estudio con monos, pero aumentó significativamente a las 4 semanas	
--	--	---	--	--	--	--	--



## 7. Discusión y Análisis

El AR es un aparato de señalización complejo con efectos importantes en el desarrollo, crecimiento y mantenimiento de los tejidos. Aunque las hormonas esteroides tienen aplicaciones clínicas valiosas, su activación generalizada de los receptores AR da lugar a efectos secundarios que limitan el tratamiento, los SARMs y su selectividad demuestran el potencial de revolucionar el tratamiento de muchas enfermedades debilitantes (Christiansen et al., 2020). Dependiendo de su estructura química, los SARM pueden actuar como agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales del AR dentro de diferentes tejidos. Los resultados de ensayos clínicos recientes han mostrado resultados mixtos pero prometedores, y la investigación básica continúa planteando la idea de que los SARM podrían ser tratamientos poderosos y efectivos en una amplia variedad de afecciones. Sin embargo se requiere una investigación y un desarrollo continuos de estos agentes dados sus nuevos mecanismos de acción y su potencial (Solomon et al., 2018).

Para (Aikawa et al., 2015) el desarrollo y prueba de los SARMs mostraron una buena selectividad tisular, aumentando la dosis del músculo elevador del ano de manera dependiente, mientras que no mostraron ninguna influencia sobre la próstata y la vesícula seminal en roedores. Estos compuestos indujeron el comportamiento sexual en ratas castradas, lo que indica que los compuestos también podrían actuar como agonistas en el SNC.

(Christiansen et al., 2020) aclara que los SARMs han demostrado la capacidad de estimular preferentemente el crecimiento óseo y muscular, encoger la próstata e inhibir el crecimiento del cáncer de mama. Esta variedad de selectividad tisular puede permitir que los SARM traten una amplia gama de enfermedades, desde el desgaste muscular y la osteoporosis hasta hipogonadismo y la HPB. Sin embargo, aunque los SARM han demostrado tener potencial

para mejorar numerosas patologías graves y deficientes en la terapia, sin embargo, queda mucho por examinar con respecto a su eficacia, y la aprobación regulatoria sigue siendo difícil de alcanzar. El uso futuro de los SARM para el tratamiento de la caquexia es actualmente tentativo debido a la falta de consenso con respecto a los criterios de valoración de los ensayos clínicos.

## 8. Conclusiones y Recomendaciones

Los seres humanos estamos en un constante proceso de mejorarnos y buscar herramientas que ayuden en el proceso; ese producto, píldora o fórmula ayuda a mejorar nuestra composición corporal, rendimiento, o estética sin generar efectos negativos. Los SARMs se venden como producto que puede llegar tener los mismos o similares beneficios que los AAS pero sin sus efectos secundarios, lo que lo hace ver como un producto relativamente seguro y efectivo.

Los SARMs se unen a el AR dentro de la célula muscular esquelética, uniendo la testosterona y dihidrotestosterona a los receptores, causando un efecto más anabólico que androgénico, de esta manera el anabolismo se convierte en protagonista a nivel muscular, dicha suplementación con SARMs más un entrenamiento con fuerza genera aún más efecto anabólico o creador de tejido muscular en quien lo consume sin embargo tras la recopilación de información de esta revisión se encuentra como principal efecto negativo por consumo de SARMs la supresión endógena de la testosterona, generalmente los ciclos con estos productos no exceda las 12 semanas por lo que la testosterona no queda en ceros, sin embargo, se ven bastante afectados los valores normales de esta lo que conlleva a afectar al sistema endocrino en general, causando así disminución en la libido, alopecia, falta de energía entre otras.

Los resultados de los estudios clínicos iniciales y preclínicos sobre los SARM indican que sus perfiles de seguridad son superiores a los de los AAS. Sin embargo, el principal desafío para su aceptación universal es la actual escasez de evidencia clínica sobre sus beneficios y seguridad(Choi & Lee, 2015)

Los SARM se desarrollaron como alternativas más seguras a los AAS, maximizando los efectos anabólicos y minimizando los efectos androgénicos. Si bien su intención fue originalmente de naturaleza clínica, los usuarios recreativos y competitivos se han familiarizado con estos compuestos y su potencial para mejorar la composición corporal y el rendimiento deportivo.

Varios ensayos han logrado demostrar la eficacia en SARM seleccionados, sin embargo, no hay suficiente investigación que demuestre los posibles riesgos para la salud. Relativamente pocos SARMS han mostrado eficacia en modelos humanos, y los proveedores de Internet anuncian dosis mayores de resultados empíricos. Además, varios de estos compuestos provocan alteraciones desfavorables en testosterona y gonadotropinas. La literatura disponible describe mejor estos compuestos como agentes clínicos prometedores en escenarios de enfermedades hipogonadales, cancerígenas y de envejecimiento, pero no deja en claro el uso en actividades recreativas y / o atléticas (fitness) poco claro y potencialmente peligroso debido a la falta de información de los compuestos, dosis y efectos (Machek et al., 2020).

## 9. Referencias

- Aikawa, K., Miyawaki, T., Hitaka, T., Imai, Y. N., Hara, T., Miyazaki, J., Yamaoka, M., Kusaka, M., Kanzaki, N., Tasaka, A., Shiraishi, M., & Yamamoto, S. (2015). Synthesis and biological evaluation of novel selective androgen receptor modulators (SARMs). Part i. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(10), 2568–2578. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.03.032>
- Barbara, M., Dhingra, S., & Mindikoglu, A. L. (2020). Drug-Induced Liver Injury Associated With Alpha Bolic (RAD-140) and Alpha Elite (RAD-140 and LGD-4033). *ACG Case Reports Journal*, 7(6), e00409. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000409>
- Choi, S. M., & Lee, B. M. (2015). Comparative safety evaluation of selective androgen receptor modulators and anabolic androgenic steroids. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14(11), 1773–1785. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1094052>
- Christiansen, A. R., Lipshultz, L. I., Hotaling, J. M., & Pastuszak, A. W. (2020). Selective androgen receptor modulators: The future of androgen therapy? *Translational Andrology and Urology*, 9(6), S135–S148. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.11.02>
- Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism*, 17(2), 162–184. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>
- García, F. (2017). Taller de revisión sistemática de literatura. *Centro Regional de Formación Docente e Investigación Educativa Del Estado de Sonora / Escuela de Humanidades y Educación Del Tecnológico de Monterrey*.
- Jayaraman, A., Christensen, A., Moser, V. A., Vest, R. S., Miller, C. P., Hattersley, G., & Pike, C. J. (2014). Selective androgen receptor modulator RAD140 is neuroprotective in cultured neurons and kainate-lesioned male rats. *Endocrinology*, 155(4), 1398–1406. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1725>
- Levalle, O. A., & Lalosa, S. (2015). Implicancias fisiopatológicas del receptor androgénico. Mutaciones, polimorfismos y patologías asociadas. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 52(2), 79–107.
- Machek, S. B., Cardaci, T. D., Wilburn, D. T., & Willoughby, D. S. (2020). Considerations, possible contraindications, and potential mechanisms for deleterious effect in recreational and athletic use of selective androgen receptor modulators (SARMs) in lieu of anabolic androgenic steroids: A narrative review. *Steroids*, 164, 108753. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108753>
- Miller, C. P., Shomali, M., Lyttle, C. R., O’dea, L. S. L., Herendeen, H., Gallacher, K., Paquin, D., Compton, D. R., Sahoo, B., Kerrigan, S. A., Burge, M. S., Nickels, M., Green, J. L., Katzenellenbogen, J. A., Tchesnokov, A., & Hattersley, G. (2011).

- Design, synthesis, and preclinical characterization of the selective androgen receptor modulator (SARM) RAD140. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2(2), 124–129. <https://doi.org/10.1021/ml1002508>
- Morimoto, M., Yamaoka, M., & Hara, T. (2020). A selective androgen receptor modulator SARM-2f activates androgen receptor, increases lean body mass, and suppresses blood lipid levels in cynomolgus monkeys. *Pharmacology Research and Perspectives*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1002/prp2.563>
- Phillips, S. M. (2014). A brief review of critical processes in exercise-induced muscular hypertrophy. *Sports Medicine*, 44(SUPPL.1), 71–77. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0152-3>
- So, Y. M., Wong, J. K. Y., Choi, T. L. S., Prabhu, A., Stewart, B., Farrington, A. F., Robinson, P., Wan, T. S. M., & Ho, E. N. M. (2021). Metabolic studies of selective androgen receptor modulators RAD140 and S-23 in horses. *Drug Testing and Analysis*, 13(2), 318–337. <https://doi.org/10.1002/dta.2920>
- Solomon, Z. J., Mirabal, J. R., Mazur, D. J., Kohn, T. P., Lipshultz, L. I., & Pastuszak, A. W. (2018). Selective Androgen Receptor Modulators : Current Knowledge and Clinical Applications. *Sexual Medicine Review*. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.09.006>
- Thevis, M., & Sch, W. (2018). *Molecular and Cellular Endocrinology Detection of SARMs in doping control analysis*. 464, 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.040>
- Valenzuela, P. L., Morales, J. S., Emanuele, E., Pareja-Galeano, H., & Lucia, A. (2019). Supplements with purported effects on muscle mass and strength. *European Journal of Nutrition*, 58(8), 2983–3008. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1882-z>
- Yu, Z., He, S., Wang, D., Patel, H. K., Miller, C. P., Brown, J. L., Hattersley, G., & Saeh, J. C. (2017). Selective androgen receptor modulator RAD140 inhibits the growth of androgen/estrogen receptor-positive breast cancer models with a distinct mechanism of action. In *Clinical Cancer Research* (Vol. 23, Issue 24). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0670>

## **10. Anexos**