

Eritropoyetina recombinante humana y dopaje, riesgo en adolescentes deportistas

(Recombinant human erythropoietin and doping, risk in young athlete)

Ulises Reyes-Gómez,* Christian González-Ramos,** Ulises Reyes-Hernández,***
Diana Piedad Reyes-Hernández,*** Katy Reyes-Hernández,*** Alberto Bailón-Hernández,****
Eva Castell-Roldan,*** Ernesto Garzón-Sánchez*****

RESUMEN

En las últimas dos décadas se ha incrementado en los adolescentes y adultos que practican deportes de alto rendimiento, como duatlón (atletismo y ciclismo) o los que hacen ciclismo *de ruta*, en quienes se han detectado casos de **dopaje** en competencias internacionales: mediante el uso de eritropoyetina recombinante humana (EPO), a fin de incrementar la concentración de hemoglobina y para mejorar la oxigenación muscular. En este artículo se revisan los conceptos con relación a la EPO en la práctica médica, con relación a las respuestas fisiológicas sus indicaciones y sus efectos farmacológicos adversos. Se analizan también sus efectos adversos con relación a lo conocido como dopaje. Como conclusión los autores consideramos que la EPO no tiene ninguna indicación en los adolescentes deportistas, que pretendan incrementar su rendimiento físico. Se comentan alternativas médico-dietéticas con el uso de hierro oral, para elevar la concentración de hemoglobina.

Palabras clave: Adolescentes, atletismo, ciclismo, dopaje, eritropoyetina recombinante humana, muerte súbita.

SUMMARY

In these two decades, there have been cases of doping with the use of recombinant human erythropoietin (RhEpo) in international competitions in adolescents and adults who play high performance sports like the duathlon (running and cycling) and those that practice mainly route biking: in order to increase their hemoglobin levels and improve their muscle oxygenation. This article reviews basic concepts of RhEpo use in medicine, pharmacology, actions, indications and adverse effects. Also it discusses the adverse effects on non-medical indications (doping) that occur from mild symptoms to serious adverse effects such as severe dehydration, hypertension, stroke and sudden death. We conclude that RhEpo has no indication in young athletes seeking to improve their physical performance. Dietary medical alternatives are discussed, as the use of oral iron, to raise hemoglobin levels.

Key words: Doping, athletics, cycling, recombinant human erythropoietin, adolescents, sudden death.

Desde que se conoció que la EPO podía regular la eritropoyesis hay dos lapsos que considerar: el primero entre 1863 a 1883 y el segundo a partir de 1940 a la fecha. Las observaciones hechas por Jourdanet, Bert y Viall en Francia y las de Muntz y Meissner en Alemania, mencionan el aumento del hematocrito en habitantes de los Alpes Europeos en relación con los habitantes a nivel del mar. Después otros autores (Krumdick, Bonsdorff, Ersley, Schmidt y Jackson) fueron los primeros en usar el término de eritropoyetina al describir un hipotético factor humorral que se encontró después en la sangre de enfermos y en animales, descubriendo después que su lugar de producción era debajo del diafragma.¹ La obtención de esta hormona que actúa como ingeniería

* Asesor médico, Asociación de Ciclismo del Estado de Oaxaca (ACEOVA).

** Departamento de Investigación, Clínica Diana de Especialidades, Oaxaca.

*** Unidad de Investigación Pediátrica. Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

**** Entrenador Físico (equipo de ciclismo), Clínica Diana, Oaxaca.

***** Director Médico, Hospital de la Niñez Oaxaqueña, Oaxaca.

genética, aportó un avance importante en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica, en los pacientes sometidos a hemodiálisis, encontrando años después que también era eficaz en la anemia de pacientes con SIDA, con cirrosis hepática y con artritis reumatoide.²

PARTICULARIDADES BIOQUÍMICAS Y FISIOLOGÍAS DE LA EPO

La producción normal de glóbulos rojos en la médula ósea depende principalmente de la acción estimuladora de la EPO, para esto es importante la integridad estructural y funcional de la médula ósea y su respuesta frente a la EPO y a otros estimuladores como andrógenos, la hormona tiroidea y los glucocorticoides, así como también hemoglobina y otros elementos de ésta: el hierro, la vitamina B12 y proteínas plasmáticas. Hay factores inhibidores de la eritropoyesis: medicamentos, acumulación de toxinas en el medio interno (en especial toxinas urémicas); y menos conocidos pero importantes son las infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas y las neoplasias.²

ESTRUCTURA QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La eritropoyetina humana es una glucoproteína de 166 aminoácidos (masa molecular aproximada 34 kDa) con un contenido de azúcar de 34% y de ácido siálico de 10%. Su concentración plasmática puede medirse por radioinmunoensayo, la mayor parte es sintetizada y secretada por el riñón en respuesta a un estado de hipoxia en el torrente sanguíneo, siendo transportada a la médula ósea.³ En su mecanismo de acción actúa sobre las células eritroides progenitoras de la médula ósea: controlando la maduración y diferenciación de los glóbulos rojos en el riñón y la médula ósea, que forman parte de un sistema de control *feed-back* negativo, el que funciona de tal manera que al disminuir la oxigenación de los tejidos, el número de células productoras de EPO aumenta exponencialmente; así pues consiguiendo un aumento plasmático de la hormona y el aumento de glóbulos rojos, se agiliza el transporte de oxígeno y por ende disminuye la hipoxia tisular.²

CONCENTRACIÓN NORMAL, PRODUCCIÓN Y METABOLISMO

La concentración de EPO en la sangre oscila entre 14 y 20 mU/mL y en orina entre 1 y 4 mU/mL; la principal fuente de producción es el riñón «*mácula externa*»,

y extrarrenal se mencionan los macrófagos situados en la médula ósea, el bazo y en los ganglios submaxilares y las células de Kuppfer del hígado. Su vida media es de 6 a 42 h y se cataboliza en el hígado y el riñón en 90%, excretando 10% en la orina.⁴

EFFECTOS ADVERSOS

Las personas anémicas tratadas con EPO, al mismo tiempo en que incrementan la masa globular experimentan mejoría general, sensación de bienestar antes no observada, disminuyendo la fatiga y la astenia, aumentando el apetito y la capacidad laboral, y también mejorando su calidad de vida sexual, al mismo tiempo que el hematocrito aumenta; algunos de estos efectos son favorables para el paciente, pero puede desarrollar efectos adversos de leves a graves.⁵ A este respecto pueden aparecer dolores óseos, mialgias, fiebre, dolores abdominales y síntomas de tipo gripal, diarrea, vómitos, náuseas, cefaleas y mareos, efectos desaparecen con el tiempo.

Los efectos más graves son de tipo vascular⁶ con hipertensión arterial diastólica (la más común) cuando se trata de pacientes hipertensos conocidos, ésta tiende a agravarla y se debe seguir un nuevo esquema de tratamiento antihipertensivo; en cuanto al incremento en el número de plaquetas, provoca fenómenos trombóticos cuando son tratados con EPO. Los enfermos con hemodiálisis pueden requerir manejo adjunto con heparina para evitar coágulos vasculares, además de que pueden presentar trombosis coronaria, cerebral y episodios de EVC isquémico transitorio. También en estos pacientes pueden ocurrir convulsiones y encefalopatía hipertensiva con tratamiento de EPO durante los primeros tres meses;⁷ aparentemente con relación al incremento brusco del hematocrito, el que debe ser lento y progresivo de manera tal de no sobrepasar un aumento de 1 g/dL de hemoglobina o de cuatro puntos del hematocrito cada 15 días. En el *cuadro 1* se resumen los efectos adversos graves que pueden acontecer durante el tratamiento con EPO.

Cuadro 1. Efectos adversos graves en pacientes bajo tratamiento con EPO.

Aparición de hipertensión arterial o agravamiento de la misma
Trombosis coronaria (muerte súbita)
Trombosis cerebral
EVC isquémico transitorio

Modificado de referencia 7.

EMPLEO DE EPO EN EL DEPORTE

Se puede desarrollar trombos con riesgo posterior de infarto del miocardio o embolia pulmonar o cerebral. Cuando los deportistas se inyectan esta sustancia incrementan su hematocrito (los valores normales en un atleta son de 42 y 45%), de tal manera que cuando el hematocrito supera la cifra del 55% la sangre ya no circula con fluidez por los vasos: es aquí donde reside el principal riesgo para los deportistas, no sólo por la mayor viscosidad del torrente sanguíneo sino porque la EPO incrementa más la cifra de plaquetas.

En caso de que el trombo aparezca en las zonas vitales: como las arterias del cerebro o las coronarias, hay un riesgo elevado de muerte súbita, es por esta razón que en los controles rutinarios de hematocrito, aquellos deportistas que muestren un hematocrito de 50% o más, son suspendidos de la competencia y sometidos a controles estrictos de dopaje, sobre todo buscando indicios de haber empleado EPO.

Entre 1987 y 1990, la inexplicable muerte de 16 holandeses (incluido el campeón nacional Bert Oosterbosch) fue rápidamente relacionada con la administración de EPO, aunque nunca se investigara que las muertes eran idénticas: paros cardíacos mientras los ciclistas dormían; el aumento en la viscosidad sanguínea y la baja frecuencia cardíaca durante el sueño pudieron ser las causas, el hecho de que no se hayan registrado más muertes en los últimos años, se debe a la administración de sueros y anticoagulantes paralelamente a la inyección de EPO. Sin embargo, el máximo peligro de la EPO es una leucemia, dado que ésta pertenece al grupo de las citoquinas, y éstas son una clase de proteínas que regulan la médula ósea y la sangre.

Por otro lado sujetos sanos somos normalmente portadores de células tumorales que nuestro sistema inmune va eliminado de manera natural. En el caso de un ciclista que se inyecta EPO con asiduidad, se arriesga a lo contrario: a que las células malignas sean desarrolladas y termine presentando leucemia.

El 24 de julio de 1998, cuando el ciclista Festina Armin Mejer (después lo harían muchos más) se convertía en el primer deportista de la historia a quién se le administró la hormona por sus efectos secundarios, la EPO fue incluida en la lista de sustancias dopantes prohibidas por el Comité Olímpico Internacional (COI) y por diversas federaciones deportivas. El problema en ese momento era que no se detectaba en los controles de orina y por ello había sido utilizada en los equipos de ciclismo profesional en los últimos años. Por esta razón el COI anunció, a la luz de una nueva técnica de control puesta a punto desde el Tour 2008; por eso ahora se re-

visan todos los análisis hechos a deportistas de los Juegos Olímpicos: en busca de la EPO de tercera generación. Esta sustancia llamada CERA, es un activador continuo del receptor de la eritropoyetina y entre sus ventajas para el dopaje se cuenta: su mayor duración en el organismo (lo que reduce considerablemente el número de veces que se administra) y su menor excreción en orina, dificulta su detección en ella. A nivel del laboratorio se combina análisis de sangre y orina por lo que se puede detectar esta sustancia.⁸

A mediados de los ochenta una serie de sucesos fatales en ciclistas, y el hecho de que la primera EPO no se podía detectar en la orina, se acuñó a esta sustancia el apelativo de «el asesino invisible». Fue a raíz de estas muertes que las autoridades deportivas empezaron a dictar medidas antidopaje, empleando una medida indirecta en los deportistas, el hematocrito para prevenir estos riesgos. Fue así que se estableció que una medición de hematocrito mayor de 50% suponía un riesgo a la persona, si practicaba algún deporte. Con el tiempo la EPO cambió, los laboratorios empezaron a hacer una molécula más compleja que se metabolizara más lentamente para así reducir el número de dosis en los enfermos renales. Fue así que surgió la EPO de segunda generación (Aranesp) la que tiene una vida media de 26 horas en el organismo mientras que la de su predecesora era de 6 a 8 h.

En 2007 se comercializó otro tipo de EPO, la CERA, un estimulador continuo del receptor de la eritropoyetina. Es una molécula mucho mayor que tarda más en metabolizarse y dura más tiempo en el organismo (vida media de 135 horas). Así, «si un enfermo renal tenía que administrarse EPO de primera generación unas 150 veces al año, con CERA lo hace en 12 veces al año», lo que supone ser un gran avance para los enfermos renales y también se aplicó al deporte, donde se sospecha que comenzó a usarse desde que estaba en su fase experimental en 2004. Así pues ésta tiene el mismo efecto sobre el rendimiento deportivo que las otras, pero aplicándose una vez al mes. Además, al ser una molécula grande se excreta en un porcentaje mucho menor en la orina.⁹

Desde la Tour de Francia de 2008 se ha implementado una nueva técnica que permite detectar directamente esta sustancia. Se trata de técnicas muy complejas aún no desarrolladas en todos los laboratorios (cromatografías de gases, espectrometrías de masas, etc.) aplicadas tanto a sangre como en la orina, de esta manera se detecta la molécula de CERA.

Este avance ha hecho que el COI respete todos los análisis hechos en los Juegos Olímpicos de Pekín, pero una investigadora de la Universidad de León y la puesta punto de esta técnica, ha contribuido decisivamente

que Roche (productora de CERA) haya ofrecido a las autoridades una descripción de la sustancia. Es así como la colaboración entre la industria farmacéutica y las autoridades antidopaje pueden ser la solución para detectar futuras sustancias, aun cuando recientemente se han considerado métodos de focalización isoelectrónica para la detección de eritropoyetina recombinante lo cual requiere de laboratorios de alta especialidad, incluso para detectar cifras de 0.2 ng (200 pg) en orina.¹⁰

Finalmente, tratándose de dopaje vale la pena comentar que hay ya otros productos para los enfermos renales, los que son moléculas similares a la EPO que están en la fase clínica de los ensayos, pero que se están usando en forma ilícita en el deporte.

Pero la verdadera revolución en el dopaje puede ser la terapia génica, ya que consiste no sólo en administrar la hormona, sino el gen que codifica la proteína que produce EPO, este gen se puede insertar a través de un adenovirus (virus que replica su ADN en las células) en el músculo y, mediante un factor de transcripción (sustancia precursora) sensible al oxígeno comenzar a sintetizar la EPO. Con esta técnica de dopaje sería indetectable por ahora su aplicación y por supuesto iría contra toda ética, que como médicos tendremos que cuestionar, tratándose de la salud de los jóvenes deportistas de alto rendimiento: como el ciclismo y que quedan expuestos a la EPO, sus derivados y a otras sustancias que actualmente están en boga dentro del deporte, como los casos de dopaje por clenbuterol.¹¹

En cuanto a las alternativas con suplementación de hierro oral para incrementar el hematocrito, de acuerdo a las conclusiones de la Conferencia Internacional de Consenso de la IAAF sobre la Nutrición en el Atletismo, de 2007,¹² todos los atletas se pueden beneficiar de una forma correcta mediante la alimentación respaldada con un entrenamiento constante, para conseguir buenas marcas deportivas, lo que les ayudará a mantener una buena salud. Es pertinente mencionar que la falta de hierro en la dieta provoca fatiga y disminución en el rendimiento deportivo; a este respecto las mujeres están especialmente en riesgo ya que las pérdidas de sangre menstrual incrementan las necesidades de hierro.

Conforme a los estudios clínicos de Dallman es frecuente que los adolescentes no sólo tengan una concentración de hemoglobina abajo de 11.5 g/dL (normalmente en promedio se considera 11.6 a 13.4 g/dL), sino de hipofrenemia hasta de 26.1% es decir uno de cada cuatro. De aquí la importancia de suplementar a estos jóvenes con hierro oral;^{13,14} no menos importante es estos jóvenes consuman cantidades moderadas de carnes rojas (absorben bien el hierro) de tres a cinco veces por semana; por otra parte se recomienda elegir los cereales

enriquecidos con hierro en el desayuno, combinar verduras y fuentes de hierro que no provengan de la carne (por ejemplo legumbres, cereales, huevos, verduras verdes) con factores que favorezcan la absorción de hierro, entre ellos se incluye la vitamina C, así como la carne/pescado/pollo. Como ejemplo de una correcta elección, se deben incluir jugos de fruta o una pieza de fruta con cereales de desayuno, o chile con carne (carne y arvejas verdes).

Por todo esto y debido a factores relacionados con la nutrición, el balance metabólico, el crecimiento y los cambios hormonales, el riesgo de padecer anemia por deficiencia de hierro aumenta durante la adolescencia, y más aún tratándose de aquellos que practican deportes de alto rendimiento como lo es el ciclismo. El hierro es uno de los minerales que junto con el calcio y el zinc se consideran deficitarios en la dieta del adolescente. Se recomiendan en promedio de 12 a 15 mg para el hombre y la mujer entre 10 a 17 años respectivamente y esto se puede alcanzar suplementando con hierro oral en forma comercial.¹⁵⁻¹⁷

El dopaje con EPO es relativamente nuevo y sus efectos secundarios, y a largo plazo suelen ser muy graves (*Cuadro 1*), hay mucho por conocer. Este corto ensayo pretende ser un punto de análisis crítico acerca de este problema, que estamos enfrentando en esta época. Como médicos de atención primaria debemos asesorar a los padres de nuestros pequeños y jóvenes pacientes acerca del riesgo innecesario en un momento histórico donde tenemos que recomendar dieta y ejercicio ante la epidemia mundial de obesidad que estamos viviendo.^{18,19}

Referencias

1. Donato H, Ferro H. Human recombinant erythropoietin therapy. *Medicina* (B Aires) 2006; 66: 51-69.
2. Murray KR, Mayes AU, Granner KD, Rodwell WV, editors. *Bioquímica de Harper*. 14a. Editorial Manual Moderno. 2005: 860-1.
3. Jacobs K, Shoemaker C, Rudesdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-10.
4. Mathur S, Schexneider K, Hutchison RE. Hematopoiesis. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 21st ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2006: 30.
5. Cabrera GL. Eritropoyetina: Revisión de sus indicaciones. *Int Ter Sist Nac Salud* 209; 33: 3-9.
6. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324(19): 1339-44.
7. Hambley H, Mufti GJ. Erythropoietin: an old friend revisited. *Br Med J* 1990; 300: 21-2 <http://www.elmundo.es/salud/309/17N0131.html17-09-1998>.
9. Organización de Estados Americanos; para la educación la ciencia la cultura <http://www.oei.es/noticias/spip.php?article3710>; 2008.
10. García DG, Montesino SR, Cremata J, Cabrera OV, Granda FM. *Método de focalización para la detección de eritropoyetina recombinante*. IMD Cuba. 3(3):

11. Lim VS, DeGowin RL, Zabala D, Kirchner PT, Abels R, Perry P, Fangman J. Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. A- double-blind placebo- controlles-trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 108-14.
12. Consenso Internacional de IAAF. Nutrición en el atletismo una guía práctica de la alimentación y la hidratación para la salud y el buen rendimiento en el deporte Mónaco, abril de 2007 http://www.iaaf.org/mm/Document/Medical/NutritionAthls/65288-espagnol_4110.pdf
13. Sotelo CN, Vázquez PE, Alcaraz OV, González OA, Reyes G, José CE. Evaluación clínica inicial en adolescentes con énfasis en la búsqueda de deficiencia de hierro e hipercolesterolemia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55(6): 323-9.
14. Sotelo CN, Valencia JM, Lugo, MC, Núñez, VM, Saucedo MS, Ramos SE. Valores normales de hemoglobina y hematocrito en niñas sanos de 9 a 12 años de edad de la ciudad de Hermosillo, Sonora, México. *Bol Clin Hosp Infant Mex* 1996; 43(1): 24-31.
15. Vega FL. Deficiencia de hierro en la infancia: Manifestaciones clínicas, tratamiento y prevención. Parte II. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989; 46: 69-75.
16. Reyes GU, Gómez CG, Torres RS, Moreyra CA, Herrera CE, Carbaljal RL. Frecuencia de anemia ferropénica en niños hospitalizados en un primer nivel de atención. *Práctica Pediátrica* 1997; 6(1): 7-11.
17. Randy EE. Anemia y reforzadores sanguíneos; Departamento Universidad de Oklahoma, Centro de Ciencias de la Salud Ciudad de Oklahoma, Oklahoma; <http://www.correrayuda.com/nutricion/Anemia%201.htm>; 04-09-2002.
18. Harvard Medical School. *¿Cómo perder peso sin recuperarlo?* Impact Media Publications: USA; 2009.
19. Hassink SG. *A parent's guide to childhood obesity*. Editor. American Academy of Pediatrics. 2006.

Correspondencia:

Dr. Ulises Reyes Gómez
Dirección médica, Clínica Diana
de Especialidades
Símbolos Patrios Núm. 747
Col. Reforma Agraria, Oaxaca
Tel. (0195151) 4 36 90
E-mail: reyesgu_10@hotmail.com