



Trabajo de Fin de Grado

Dopaje Sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

Blood Doping: Ergogenic and adverse effects

Autor

Cristina Lara Diestre

Directores

Fco. Javier Lanuza Giménez

Ana Julia Fanlo Villacampa

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología

Grado en Medicina 2011-2017

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1. Capacidad de resistencia.....	4
2.2. Dopaje sanguíneo.....	6
2.2.1. Transfusión sanguínea.....	8
2.2.2. Eritropoyetina.....	8
2.2.3. Sustitutos de la sangre.....	10
3. OBJETIVOS.....	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
5. RESULTADOS.....	16
5.1. Efectos ergogénicos.....	16
5.1.1. Transfusión sanguínea.....	16
5.1.2. Eritropoyetina.....	20
5.1.3. Sustitutos de la sangre.....	21
5.2. Efectos adversos.....	23
5.2.1. Viscosidad sanguínea.....	23
5.2.2. Transfusión sanguínea.....	24
5.2.3. Eritropoyetina.....	25
5.2.4. Sustitutos de la sangre.....	26
6. DISCUSIÓN.....	28
7. CONCLUSIONES.....	33
8. BIBLIOGRAFÍA.....	34

1. RESUMEN

Introducción: En el deporte uno de los objetivos más deseados es alcanzar el máximo resultado posible empleando para ello ayudas ergogénicas, legales o ilegales, que proporcionen una capacidad competitiva mayor a la que se lograría por medio de los entrenamientos convencionales. El dopaje sanguíneo constituye una de estas ayudas prohibidas por el Comité Olímpico Internacional, en la que incrementando la capacidad de transporte de la sangre se consigue mejorar la resistencia característica de algunos deportes. De este transporte es responsable la molécula de hemoglobina contenida en los hematíes, por lo que el objetivo de las transfusiones de sangre o el empleo de eritropoyetina será crear una eritrocitemia de manera artificial. La novedad está en los transportadores artificiales de oxígeno que actúan paralelamente a la hemoglobina, transportando grandes cantidades de oxígeno a los tejidos. A esta práctica se asocian riesgos descritos en las investigaciones que pueden ser desconocidas por el propio deportista o incluso eclipsadas por el deseo de alcanzar el éxito.

Objetivo principal: realizar un análisis exhaustivo de las distintas técnicas de dopaje sanguíneo en las que se detallará los cambios fisiológicos que estas producen en el organismo del deportista, resultando favorecedores en la práctica deportiva pero que al mismo tiempo ponen en riesgo su vida.

Metodología: mediante una revisión bibliográfica obtenida de bases de datos científico-sanitarias y organismos oficiales, así como documentos de medicina deportiva, que hacen referencia al modo de actuación del dopaje sanguíneo y su traducción en riesgos y beneficios.

Resultados y discusión: Los estudios llevados a cabo para cada sustancia o método en el dopaje sanguíneo arrojan unos resultados significativos, concluyendo que la modificación de los parámetros sanguíneos, principalmente un aumento en la concentración de hemoglobina, mejora el consumo máximo de oxígeno y con ello la capacidad de resistencia. Estos procesos conducen a una serie de alteraciones en el estado normal del sujeto sano que resultan en complicaciones objetivadas en diversos ensayos clínicos.

Palabras clave: dopaje sanguíneo, transporte de oxígeno, transfusión sanguínea, eritropoyetina, ergogénico, efectos adversos

ABSTRACT

Introduction: In sports one of the most desired aims is to achieve the best result taking advantage of ergogenic aids, legal or illegal, which provide a higher competitive ability instead of the one reached with the conventional training. Blood doping is one of these forbidden aids by the International Olympic Committee. It increases the ability of blood transport in order to improve the resistance of certain sports. The haemoglobin molecule is in charge of the transport of gases in the blood, so the goal is to create an erythrocythemia with the infusion of blood or stimulating the erythropoiesis by the erythropoietin hormone. Artificial oxygen carriers are the newest substances performing concurrently to the haemoglobine. Side effects have been seen in the studies which could turn out to be harmful for the organism. Those adversities are unknown by the athlete, or considered irrelevant compared with success they achieve.

Main objective: with a review of the test results about the different techniques in blood doping, changes that they produce in the athlete's organism will be detailed, some of them turning out to be a beneficial in the practice of sports, but that at the same time put athlete's life at risk.

Methodology: a literature review has been made from scientific-sanitary databases, official organism and sports medicine documents which make reference to blood doping effects on the increase of the resistance in sports. With a detailed description of the physiological changes and its extrapolation to risks and benefits.

Results: several studies have been carried out for each substance or method of blood doping and have in common meaningful results, concluding that the modification of blood parameters, in particular an haemoglobine concentration increase, obtains an improvement in maximal oxygen output, and with that the resistance ability. These processes lead to changes in the normal physiological status and also come with complications objectified on several clinical trials.

Keywords: blood doping, oxygen transport, blood transfusion, erythropoietin, ergogenic, side effects

2. INTRODUCCIÓN

El deseo de superar las limitaciones de la capacidad física, psíquica e intelectual en el ser humano ha sido inherente a su existencia. Las primeras sustancias empleadas con este fin provenían directamente de la naturaleza, y a lo largo del tiempo gracias al avance en el conocimiento se han buscado fuentes más elaboradas hasta llegar a la situación actual donde la tecnología permite la obtención de moléculas muy sofisticadas. El dopaje surge de esta necesidad de superación, el deportista busca mejorar sus resultados hasta el punto en que es capaz de someterse a situaciones que ponen en peligro su salud. Este trabajo se centra la atención sobre la capacidad de resistencia¹ que juega un papel importante en deportes como el ciclismo, el esquí de fondo o el atletismo, entre otros. En el deporte se emplean distintas ayudas ergogénicas², unas no están consideradas como dopantes, como el entrenamiento en altura o las cámaras hipobáricas, sin embargo las que se analizan en los próximos apartados si están incluidas en la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte tanto en competición como fuera de competición.

El término *ayuda ergogénica* es considerado generalmente por el deportista como 'procedimiento o agente que le proporciona una capacidad competitiva mayor a la que se logra por medio de los métodos habituales de entrenamiento'. En cambio, el experto en medicina del deporte dirá que es 'el procedimiento o agente experimental que aumenta el rendimiento deportivo en comparación con una condición placebo'^{2,3}.

2.1. Capacidad de resistencia

La resistencia aeróbica es la capacidad psicofísica de mantener un esfuerzo de forma eficaz durante el mayor tiempo posible, con equilibrio entre aporte y consumo de oxígeno. Para demostrar una mejoría en el rendimiento deportivo es necesario determinarlo experimentalmente³:

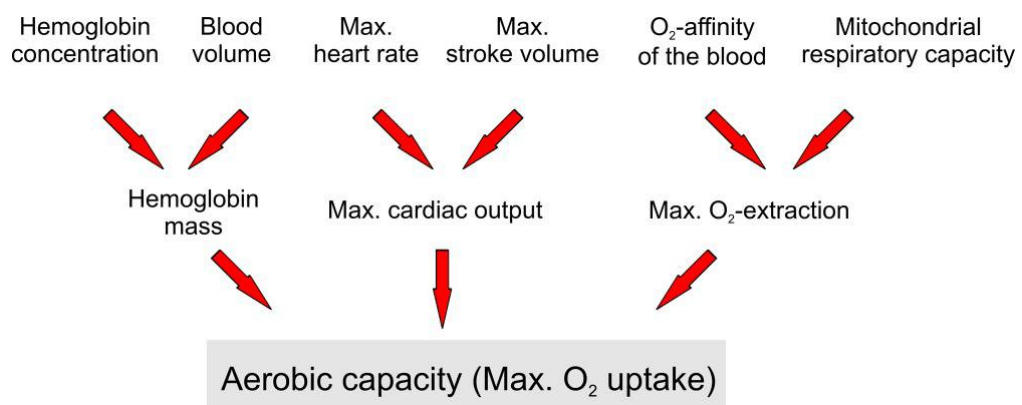
- Con una *intensidad* de ejercicio establecida, prolongar el **tiempo** hasta llegar al agotamiento máximo
- Con una *duración* determinada del ejercicio, alcanzar una producción media de **potencia** mayor
- Para *completar* un ejercicio determinado, conseguir la **mayor** potencia máxima en el **menor** tiempo posible

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

El rendimiento de la resistencia aeróbica está influido por distintos factores¹, en particular por el consumo máximo de oxígeno por unidad de tiempo ($\text{VO}_{2\text{máx}}$), el umbral donde comienza el ejercicio anaeróbico y la eficiencia en la carrera.

El Consumo Máximo de Oxígeno ($\text{VO}_{2\text{máx}}$) se define como la tasa máxima a la cual los tejidos corporales utilizan el oxígeno durante el ejercicio físico, y depende tanto del aporte de oxígeno (perfusión) como de la extracción (difusión) de este mismo. Este parámetro tiene una amplia variabilidad individual, desde menos de 30 ml/kg por minuto hasta más de 80ml/kg por minuto. Es considerado el determinante principal de los límites del sistema cardiorespiratorio, y por tanto del rendimiento de resistencia. El umbral anaeróbico y la eficiencia en la carrera influyen solo en el 20% y el 5% en la capacidad de resistencia⁴.

A su vez, el Consumo Máximo de Oxígeno está determinado por el transporte de oxígeno, el cual depende directamente del producto del gasto cardiaco y el contenido de oxígeno arterial. Puesto que el gasto cardiaco está influido por la volemia y la concentración de oxígeno arterial, el consumo máximo de oxígeno viene determinado enteramente por la concentración de hemoglobina en la sangre⁵. El oxígeno respirado sufre una combinación química fácilmente reversible con la hemoglobina, y esta es responsable en gran medida de la capacidad de la sangre de transporte hasta los tejidos. Cada gramo de hemoglobina puede combinarse hasta con 1,34ml de oxígeno⁴, por lo que cuanto mayor sea la concentración de dicha molécula, mayor será la cantidad de oxígeno transportado a los tejidos. Puesto que la hemoglobina está contenida en los glóbulos rojos de la sangre, el número total de estas células sanguíneas tiene una importancia considerable para el transporte de oxígeno⁶.



Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

La manipulación de cualquiera de los eslabones de la cadena puede afectar notablemente la provisión de oxígeno a los tejidos, teniendo de este modo una significativa influencia sobre el consumo máximo de oxígeno del que depende la capacidad de resistencia. Durante el ejercicio intenso, el gasto cardíaco alcanza cerca del 80% y la extracción de oxígeno arterial esta en el 90%, por lo que la única variable que queda disponible para realizar manipulaciones es el contenido de oxígeno en la sangre arterial⁶.

La sangre es uno de los principales sistemas tampón, siendo los hematíes responsables en un 70% de esta función. Durante el ejercicio se acumula ácido láctico en las células musculares, que inhibe los sistemas enzimáticos implicados en la respiración celular. Un incremento en la capacidad del sistema tampón mantiene el pH del músculo dentro de la normalidad, actuando como una ayuda ergogénica. El músculo transforma la energía en contracción de las fibras y en calor. La sangre es la encargada de la termorregulación, recoger este calor y disiparlo para evitar alcanzar temperaturas que provoquen la coagulación de las proteínas estructurales del músculo. Gran parte del gasto cardíaco va redirigido mediante *shunts* al sistema vascular superficial para que el calor escape a través de la piel.

2.2 Dopaje sanguíneo

El dopaje sanguíneo es el uso indebido, con fines distintos a los terapéuticos, de ciertos métodos y/o sustancias con el objetivo de aumentar la masa eritrocitaria o modifican la capacidad de transporte de la hemoglobina, lo cual permite al organismo el transporte de mayor cantidad de oxígeno a los músculos y poder así aumentar el umbral anaerobio. Es uno de los métodos más empleados como dopaje en el deporte representando un 15%, superado por las sustancias anabolizantes (38%)⁷.

La Organización Mundial Anti Dopaje (WADA)⁸ es el organismo a nivel internacional encargado de dictaminar las sustancias y métodos prohibidos en el deporte. En España, el Consejo Superior de Deportes se encarga de publicar en el Boletín Oficial del Estado, mediante resolución de su Presidencia, la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte con una periodicidad anual en base a las modificaciones que propone e introduce la WADA. Esta Resolución es de aplicación a los procedimientos de control de dopaje en el deporte que se realice en las competiciones oficiales de ámbito estatal o, fuera de ellas, a los deportistas con licencia para participar en dichas

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

competiciones. En el BOE nº6 de 7 de enero de 2017, se publicó la Lista de sustancias y métodos prohibidos de 2017 donde el dopaje sanguíneo queda determinado en la categoría S2 y en Métodos prohibidos M1 tal y como figura a continuación:

S2. Hormonas peptídicas, factores de crecimiento, sustancias afines y miméticos.

Se prohíben las siguientes sustancias y otras sustancias con estructura química similar o efectos biológicos similares:

1. Agonistas de los receptores de eritropoyetina:

1.1 Agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA), incluidas, por ejemplo:

Darbepoetina (dEPO).

Eritropoyetinas (EPO).

EPO-Fc.

Péptidos miméticos del EPO (EMP), por ejemplo, CNTO 530 y peginesatida.

Inhibidores GATA, por ejemplo, K-11706.

Metoxi-polietilenglicol-epoetina beta (CERA).

Inhibidores del Factor de Crecimiento Transformante 13 (TGF-13), por ejemplo sotatercept, luspatercept.

1.2 Agonistas no eritropoyéticos de los receptores de la EPO, por ejemplo, ARA-290 asialo-EPO; EPO carbamilada.

2. Estabilizadores del factor inducible por hipoxia (HIF), por ejemplo, cobalto molidustat y roxadustat (FG-4592); y activadores del HIF, por ejemplo, argón y xenón.

Métodos prohibidos

M1. Manipulación de la sangre o de los componentes sanguíneos.

Se prohíbe lo siguiente:

1. La administración o reintroducción de cualquier cantidad de sangre autóloga, alogénica (homóloga) o heteróloga, o de productos de hematíes de cualquier origen en el sistema circulatorio.

2. La mejora artificial de la captación, el transporte o la transferencia de oxígeno.

Incluidos, entre otros:

Productos químicos perfluorados; efaproxiral (RSR13) y los productos de hemoglobina modificada, por ejemplo, los sustitutos de la sangre basados en la hemoglobina y los productos basados en hemoglobinas microencapsuladas, excluido el oxígeno suplementario por inhalación.

3. Cualquier forma de manipulación intravascular de la sangre o de los componentes sanguíneos por medios físicos o químicos.

M2. Manipulación química y física.

Se prohíbe lo siguiente:

1. La manipulación, o el intento de manipulación, de las muestras tomadas durante los controles de dopaje, con el fin de alterar su integridad y validez.

Incluidas, entre otros:

La sustitución y/o adulteración de la orina, por ejemplo, proteasas.

2.2.1 Trasfusión sanguínea

Las transfusiones sanguíneas se hicieron populares entre los deportistas de élite en los años 70 hasta que declinó su uso en los años 80 tras la comercialización de la eritropoyetina recombinante humana⁹. No obstante, en los últimos años se ha evidenciado un repunte en la utilización de este método tras el desarrollo pruebas de detección validadas de la eritropoyetina recombinante en sangre y orina. En el año 1988 se incluyeron en la lista de prohibiciones del Comité Olímpico Internacional aunque se carecía de método de detección⁸.

Con el objetivo de aumentar la masa eritrocitaria, se infunden concentrados de hematíes que provienen de otra especie (trasfusión heteróloga) como de origen bovino, de otro ser humano de compatibilidad sanguínea en el grupo AB0 y Rh (trasfusión homóloga) o bien, extraídos previamente del propio deportista (trasfusión autóloga)¹⁰. Este último es el método más empleado, ya que se reducen los efectos adversos al tratarse de sangre propia del individuo, además de ser más difícil detectar su uso. Meses antes del evento deportivo comienzan Mientras el entrenamiento en altitud o bien mediante el empleo de eritropoyetina exógena junto con los suplementos de hierro, ácido fólico y vitamina B12 necesarios para una adecuada eritropoyesis. Una vez conseguida la adaptación, se realizan las extracciones beneficiándose del aumento de hematocrito que conlleva este proceso previo. Las muestras son centrifugadas para separar el plasma de los hematíes, los cuales se congelan a -80° almacenadas en bolsas con soluciones conservantes para evitar la lisis celular. Semanas antes de la competición se reinfunden los concentrados de hematíes que provocarán en el organismo un aumento de hasta un 10% de la masa eritrocitaria, mientras que con varios meses de ejercicio se incrementa un 5% ¹¹.

2.2.2 Eritropoyetina

La eritropoyetina es una hormona glucoprotéica (165 aminoácidos y 4 cadenas complejas de carbohidratos) sintetizada principalmente a nivel renal cuya producción está regulada por la hipoxia a través de la estabilización del factor inducible por la hipoxia (HIF). Induce un estímulo de maduración en las células progenitoras de eritrocitos de la médula ósea, lo que conlleva un incremento en sangre periférica de estas células y de reticulocitos. Paralelamente también se estimula la síntesis de hemoglobina, contenida en los hematíes¹².

En los años 80, con el desarrollo de técnicas de ADN recombinante, se comenzó a obtener diferentes fármacos biotecnológicos entre los que destaca **la eritropoyetina recombinante humana** (r-HuEPO). En 1988 se comercializó la rHuEPO de primera generación con distintos tipos dentro de este grupo según su fuente de obtención. Aquellas obtenidas de líneas celulares de células ováricas de hámster chino a las que se les ha transferido el gen humano de la eritropoyetina, se denominan Epoetina alfa (*Eprex*, *Epopen*) y Epoetina beta (*Neorecormon*), diferenciándose entre ellas por la metabolización más lenta de la molécula de Epoetina beta. Del riñón de hámster sirio se obtuvo la eritropoyetina Omega (*Epomax*, *Hemax*) a través de una línea celular genéticamente modificada (actualmente está retirada su autorización). La Epoetina delta (*Dynepo*) obtenida de células humanas transformadas mediante activación genética. En 2001 se elaboró la Eritropoyetina de segunda generación, la Darbepoetina alfa conocida como **Aranesp** (novel eritropoyesis-stimulating protein) que tiene como base la molécula de EPO-alfa, a la que se le añaden cadenas laterales glicosiladas con el consiguiente aumento de la vida media hasta 26 horas, mientras que la de su predecesora es de 6 horas¹³. En 2007 se comercializó la tercera generación enlazando la EPO-beta a un polímero de metoxipolietilenglicol, resultando en un estimulador continuo del receptor de la eritropoyetina llamado **Mircera**¹⁴. Tarda más en metabolizarse aumentando la vida media a 135 horas lo que permite su administración una vez al mes.

En el momento actual en España están autorizadas la Epoetina alfa, Epoetina beta, Darbepoetina alfa, Epoetina beta pegilada (Metoxipolietilenglicol epoetina beta), Epoetina theta (similar a epoetina beta) y Epoetina zeta. Todos estos fármacos son de uso hospitalario y se administran vía subcutánea o intravenosa, precisando de niveles de hierro adecuados para que el tratamiento sea eficaz.

En el año 1990 la Eritropoyetina y sus derivados fueron prohibidos por el Comité Olímpico Internacional e incluidos en la lista de prohibiciones dentro de la clase de hormonas peptídicas a pesar de no existir un test validado para su detección hasta el año 2000, estableciéndose el valor de hematocrito superior al 50% como positivo⁸. El empleo de esta hormona como ayuda ergogénica se ha estimado en un 3-7% entre los deportistas de élite⁷ y en el caso de Mircera se conoce que fue utilizada en el deporte ilícitamente desde que estaba en su fase clínica experimental en 2004.

Por otro lado, en el laboratorio se ha conseguido desarrollar proteínas sintéticas de eritropoyesis (**Hematide**) que difieren en estructura a la eritropoyetina endógena, con una actividad similar pero con una vida media 2,5 veces mayor. Estas moléculas

fueron retiradas del mercado al presentar una eficacia similar a las eritropoyetinas junto con una tasa de mortalidad elevada. Otra vía de estímulo de la síntesis de eritropoyetina endógena se puede producir mediante la inactivación producida por moléculas como **K-11706** y **K-13144** de los factores de transcripción que inhiben la expresión del gen EPO en hígado y riñón, conocidos como GATA. Recientemente se observó que un medicamento en fase I de estudio dirigido a tratar la osteoporosis denominado **Sotatercept**, aumentaba los niveles de hemoglobina y de reticulocitos mediante la antagonización de los receptores de la activina (factor de crecimiento transformante beta). Todos estos fármacos pesar de estar retirados como hematide o en investigación, **K-11706** y **K-13144** o Sotatercept, figuran en la categoría S2 como agentes estimulantes de la eritropoyesis considerados como sustancias dopantes.

Se conoce que en los pulmones existen gran cantidad de receptores para el Fc de los anticuerpos, de manera que si a una molécula de eritropoyetina alfa se le enlaza un Fc (**Syntonix**) este complejo se absorberá con facilidad pasando a la sangre una vez inhalado, y de ahí llegará hasta los receptores en la médula ósea donde estimula la eritropoyesis. Este fármaco está en fase experimental y se ha evidenciado una respuesta reticulocitaria significativa en primates. Asimismo, figura en la lista como EPO-Fc en la misma categoría que las eritropoyetinas.

También se ha investigado en los **Factores Inductores de Hipoxia**¹⁵ (HIF) como son el Xenón o el Cobalto, que estimulan la producción endógena de eritropoyetina sin necesidad de una situación real de hipoxia tisular. La enzima que degrada al HIF se denomina Prolil-hidroxilasa, frente a la cual se han creado moléculas (**FG-2216**) inactivadoras de esta enzima de manera que aumenta la permanencia y estabilidad del HIF y su consiguiente estimulación de la síntesis de eritropoyetina.

Pero, la verdadera amenaza o revolución en el dopaje podría estar en la **terapia génica**¹⁶, todavía en investigación, el denominado dopaje genético ya que se considera que existen hasta 220 genes importantes para el rendimiento atlético. Entre estos genes figuran el gen de la eritropoyetina y el del HIF. Esta técnica se basa en administrar el gen que codifica para la eritropoyetina o HIF de tal forma que se exprese de manera independiente a la hipoxia. Así, se investiga con **Repoxygen**, el gen se inserta a través de un adenovirus que replica su ADN en las células del músculo. El dopaje genético se incluyó en 2003 como método prohibido en el deporte pero, no existen evidencias de su utilización hasta el momento.

2.2.3 Sustitutos de la sangre

La gran demanda de sangre en el medio hospitalario y los efectos adversos que conllevan las transfusiones sanguíneas han creado la necesidad de desarrollar nuevos productos que sustituyan este tejido con unas características mejoradas. Actualmente existen sustitutos de los hematíes que se encuentran en distintas fases de experimentación¹⁷. Estas sustancias al mejorar el transporte de oxígeno a los tejidos tienen un potencial uso dentro del deporte, por lo que el Comité Olímpico Internacional las incluyó en la lista de prohibiciones en el año 1999 dentro de la categoría M1 clase b⁸. En España se consideran prohibidos por producir mejora artificial de la captación, el transporte o la transferencia de oxígeno y en entre ellos figuran los siguientes:

Emulsiones de Perfluorocarbonos (PFC)

Son productos sintéticos formados a base de carbón en el que los átomos de hidrógeno son sustituidos por flúor. Es una sustancia de baja viscosidad, alta densidad y químicamente inerte. Son hidrófobos y por lo tanto inmiscibles en sangre, por lo que deben incluirse en una emulsión para su uso intravascular. Una vez en el torrente sanguíneo, las partículas son captadas por el sistema mononuclear fagocítico, el cual las degrada para ser devueltas a la sangre unidas a lípidos, y finalmente excretarse por los pulmones en la exhalación. Tienen una vida media de 2 a 6 horas dentro del organismo. Gracias a los átomos de flúor, se forman fuerzas cohesivas débiles intermoleculares que dan lugar a cavidades huecas donde las moléculas de los gases se pueden acomodar. De esta manera los PFC son capaces de disolver grandes volúmenes de gases, entre ellos el oxígeno y el dióxido de carbono. El oxígeno es disuelto en esta sustancia de forma lineal en relación con la presión parcial y con el contenido de oxígeno en sangre, a diferencia del perfil sigmoideo correspondiente con la unión covalente del oxígeno a la hemoglobina^{18,19,20}.

Transportadores de oxígeno basados en la Hemoglobina

Este ha sido uno de los grupos que mayor proceso de superación ha sufrido con el fin de evitar los numerosos efectos adversos que las primeras modificaciones de las hemoglobinas producían. En el laboratorio son optimizadas en la capacidad de transporte de oxígeno y cuya vida media se ve incrementada²¹. Inicialmente se utilizó la molécula de **hemoglobina liberada del estroma** del hematíe. Al producir toxicidad renal se procedió a encapsular la molécula en **liposomas**²², añadiendo además 2,3

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

difosfoglicerol, molécula esencial en la difusión del oxígeno de la hemoglobina a los tejidos. Este proceso desencadena la activación del complemento, por lo que continúa actualmente en estudio preclínico²³.

El auge en la necesidad de las unidades de sangre en el medio hospitalario, ha llevado a la búsqueda de una fuente alternativa de obtención de hemoglobina. Se han empleado **bacterias, levaduras o plantas** modificadas genéticamente para obtener hemoglobina recombinante humana¹³. Recientemente se está empleando la ingeniería genética para la producción de hemoglobina obtenida de **animales transgénicos** (ratas, cerdos) mediante la introducción de genes que codifican la molécula humana²⁴.

Antes de introducir la molécula en el torrente sanguíneo, es necesario estabilizarla para evitar la rápida disociación en dímeros y su eliminación renal precoz. Lo más novedoso es la introducción de cuatro tipos de modificaciones^{25, 26, 27}: polimerización de la hemoglobina humana (PolyHeme) o bovina (HBOC-201), hemoglobina conjugada con glutaraldehído o rafinosa (Hemolink), piridoxilación, y enlaces cruzados intramoleculares de las subunidades (HemAssist).

Hemassist (laboratorios Baxter) fue el primero en recibir autorización de la *Food and Drugs Administration* de los Estados Unidos para realizar ensayos clínicos en Fase III en 1996 para pacientes de cirugía electiva y afectados por traumas severos. Los ensayos fueron abandonados en 1998 por la elevada mortalidad en comparación con la incidencia esperada en el tratamiento de los pacientes críticos²⁸. La Corporación Biopure produjo el **Hemopure** a base de hemoglobina bovina. Es el único aprobado para su uso humano en Sudafrica desde el año 2001 y para uso veterinario en los Estados Unidos²⁸.

3. OBJETIVOS

- 1.** Profundizar en la fisiología a nivel celular y molecular del transporte sanguíneo en condiciones normales en sujetos sanos, y la correlación existente entre ellas para llevar a cabo esta función.

- 2.** Evaluar las sustancias y los métodos empleados en el dopaje sanguíneo recogidos en el Boletín Oficial del Estado, prestando especial atención a las transfusiones sanguíneas, eritropoyetina y los transportadores artificiales de oxígeno (perfluocarbonos y hemoglobinas sintéticas).

- 3.** Describir el empleo de dopaje sanguíneo y los cambios que produce en la fisiología del transporte sanguíneo de oxígeno y cómo estos influyen en la mejora de la capacidad de resistencia en el deporte, así como los efectos colaterales perjudiciales para la salud del individuo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica principalmente de fuentes primarias y secundarias (previamente publicadas en otros estudios) de todos aquellos artículos sobre el dopaje sanguíneo que cumplían las características previamente establecidas:

- Cualquier tipo de estudio o publicación
- Estudios realizados en sujetos sanos
- Cualquier fecha de publicación para poder contrastar los métodos que se empleaban antiguamente y continuar su evolución hasta ahora. La lista de sustancias prohibidas tiene una base a la que se le van añadiendo las nuevas técnicas que salen al mercado
- Idioma: español, inglés, francés
- Texto gratuito (free full text) y/o disponible en la biblioteca de la universidad
- Tema que se adaptase a los puntos propuestos a tratar en relación con las sustancias y métodos del dopaje sanguíneo y la fisiología del transporte de oxígeno en el deporte

Las **Bases de datos** consultadas fueron en su gran mayoría *Pubmed*, *SPORTDiscuss*, *Alcorze*. También fueron de gran utilidad los motores de búsqueda de Google y *Google Académico*. En todas ellas comenzaba con la introducción de términos muy generales como 'dopaje sanguíneo', seguidamente se iba concretando más la búsqueda, con el inconveniente de que cuantas más palabras se añaden a la búsqueda (ej. 'Efectos adversos del dopaje sanguíneo'), más resultados se obtenían que no guardaban relación con el tema deseado. Para buscar cada tipo de dopaje sanguíneo, se comenzó por introducir solo una palabra como 'autotransfusión' y de los múltiples artículos descartaba aquellos que empleaban a sujetos con patología como graves hemorragias tras someterse a intervenciones agresivas, ya que no se adaptaba a las características de la revisión. Así mismo se buscaron publicaciones por el nombre del autor del estudio como 'Pace et al.' o 'Ekblom et al.' Este tipo de búsqueda resultó ser muy útil, ya que los investigadores sobre el dopaje sanguíneo no son muy numerosos, por lo que son estos los que realizan diversas investigaciones respecto al mismo tema. Respecto a las novedosas hemoglobinas sintéticas y las emulsiones de perfluorocarbonos todavía están en fase de experimentación y los resultados obtenidos en la búsqueda han sido escasos.

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

Las **páginas web** consultadas fueron:

- World AntiDoping Agency (WADA) o Agencia Mundial Antidopaje (AMA): <https://www.wada-ama.org/>
- European Hematology Association (EHA): <https://www.ehaweb.org/>
- Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte (AEPSD): <http://www.aepsad.gob.es/>
- Consejo Superior de Deportes (CSD): <http://www.csd.gob.es/>
- Sociedad Española de Medicina del Deporte (SMD): <http://www.femedede.es/>

Las **revistas** consultadas fueron:

- The American Journal of Sports Medicine
- The British Journal of Sports Medicine
- The Scandinavian Journal of Sports Medicine
- Journal of Sports Sciences

Consulta de **libros** en archivos digitales citados en la bibliografía, sobre la fisiología en el deporte, el transporte de oxígeno de la sangre en condiciones normales, para posteriormente poder contrastar con los cambios producidos tras el dopaje sanguíneo.

Entrevista con José Luis Terreros Blanco, actual director de la AEPSD. Se trataron aspectos básicos del dopaje para realizar una introducción al tema, pido consejo sobre la orientación del tema de trabajo y se comenta la actual situación del dopaje sanguíneo. 16 de febrero de 2017, Consejo Superior de Deportes, Madrid

5. RESULTADOS

a. Efectos ergogénicos

5.1.1 Transfusiones de sangre

En diferentes estudios llevados a cabo con transfusiones sanguíneas en sujetos sanos se observa cómo las variaciones en el proceso de obtención de los concentrados de hematíes y la posterior reinfusión modifican de manera variable los parámetros sanguíneos, y por consiguiente cómo esas modificaciones ejercen un efecto en la capacidad de resistencia durante el ejercicio. La *tabla 1* muestra una recopilación de varios estudios realizados por distintos equipos de investigadores con características de preinfusión variables que condicionan los resultados siendo estos dispares entre sí. Además la variabilidad obtenida no solo se debe al proceso de transfusión, sino también a los factores individuales de cada sujeto que hacen que la respuesta a este método presente diferencias interindividuales, lo cual se escapa del control de los investigadores. De los 15 estudios que figuran en la *tabla 1* solo 5 obtuvieron un incremento en la concentración de hemoglobina que resultó ser significativo en la mejora del consumo máximo de oxígeno, y por lo tanto incrementar la resistencia. Gracias a estos estudios se conoce qué condiciones deben cumplirse para que el proceso tenga una alta probabilidad de generar cambios en el organismo que propicien un aumento en el umbral de fatiga durante el ejercicio. La variabilidad en los resultados es explicada por distintos factores que se desarrollan a continuación:

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

Tabla 1. Resumen de los estudios del dopaje sanguíneo y el deporte⁹

Authors	Date	Storage technique	Volume infused ^a (ml)	Time of reinfusion post phlebotomy	Hb or Hct vs control ^b (%)	$\dot{V}O_{2\max}$ vs control (%)	End capacity ^c vs control ^b (%)
Pace et al	1947	Fresh ⁹	2000	–	+26 ^d	N.R	+34.7 ^d
Gullbring et al	1960	Refridg	610	7 days	+0.7	N.R	+3
Robinson et al	1966	Refridg	1000	2 weeks	+4.8	+1.4	N.R
Ekblom et al	1972	Refridg	800	4 weeks	+2.1	+5.5 ^e	+15.6 ^e
		Refridg	1200	4 weeks	+1.3	+1.6 ^e	+25.1 ^e
Von Rost et al	1975	Refridg	900	3 weeks	+2.7	+9.0 ^e	+37 ⁵
Bell et al	1976	Refridg	500	3 weeks	+1.0	+5.6 ^f	+7.5
Ekblom et al	1976	Refridg	800	~5 weeks	+4.5 ^e	+8.0 ^d	N.R
Videman and Rytömaa	1977	Refridg	4–600	2–3 weeks	+2.6	N.R	+3.8
Robertson et al	1978 Abst	N.R	1800	N.R	N.R.	+12.8 ^d	+15.6 ^d
Williams et al	1978	Frozen	460	3 weeks	+3.3	N.R	+4.1
Cottrell	1979 Abst	Frozen	405	9 weeks	N.R.	~+2.0 ^f	N.R
Roberston et al	1979 Abst	N.R	800	N.R.	+15.8 ^d	+30.5 ^d	+13.1 ^d
Buick et al	1980	Frozen	900	7 weeks	+11 ^d	+5 ^d	+35 ^d
Spriet et al	1980 Abst	Frozen	800	11 weeks	+7.9 ^d	+3.9 ^d	N.R
			1200	12 weeks	+10.7 ^d	+6.6 ^d	N.R
Williams et al	1981	Frozen	920	7 weeks	+7 ^d	N.R	+2.5 ^d

Reproduced with permission from Wolters Kluwer Health [44]

N.R data not reported, *Refridg* refrigerated

^a Whole blood or equivalent whole blood

^b Control pre-phlebotomy measurement

^c Endurance exercise capacity, physical work capacity or performance time

^d Statistically significant ($P \leq 0.05$)

^e No statistical analysis reported

^f Predicted from submaximal exercise heart rate

⁹ Fresh homologous blood; all other studies used autologous blood

Respecto al **manejo previo** a la reinfusión y las consiguientes modificaciones sanguíneas:

- El equipo de *Ekblom et al.*²⁹ consideró necesario un volumen mínimo de 900 ml, equivalente a dos unidades de sangre, en las transfusiones autólogas conservadas mediante congelación para obtener modificaciones significativas. En la sangre refrigerada un porcentaje de hasta el 40% de los hematíes sufren lisis celular, por lo que la cantidad a transfundir debería ser mayor (1.800ml, 4 unidades). La infusión de un volumen menor a los observados no se relacionaba con incrementos de hemoglobina suficientes para mejorar la potencia aeróbica.

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

- En las transfusiones con sangre autóloga es fundamental recuperar los niveles sanguíneos tras la extracción, es decir, volver al estado de normocitemia previo a expandir artificialmente la masa de glóbulos rojos. En aquellas investigaciones en las que este criterio se tuvo en cuenta ³¹, el aumento de la hemoglobina tras la reinfusión de sangre fue significativo con un aumento del consumo máximo de oxígeno de 3'9% a un 12'8%.
- Para una cantidad fija transfundida en sujetos sanos, el incremento de la concentración de hemoglobina es muy variable. En un estudio de 21 individuos realizado por el equipo de Ekblom ²⁹, la reinfusión de dos unidades aumentó la hemoglobina en un rango de 2% a 18%. Esta variabilidad puede deberse a la diferencia en el porcentaje de hematíes lisados durante su almacenamiento, o bien a la capacidad del organismo en filtrar el exceso de plasma. La situación basal del individuo también juega un papel en la respuesta al dopaje.
- Los experimentos llevados a cabo por *Pace et al*³⁰ observaron que la afinidad de los glóbulos rojos por el oxígeno no se ve afectada tras la expansión de la masa eritrocitaria, ya que la concentración sanguínea de 2,3-difosfoglicerol y la presión parcial de oxígeno permanecen inalteradas. Además el incremento de 1 gramo de hemoglobina producía un cambio en el consumo de oxígeno máximo de 4mL/min y en el hematocrito un 3-5%. Tanto la hemoglobina como el hematocrito resultaron ser significativamente más altos 24 horas después de la reinfusión, y se mantuvieron constantes aproximadamente una semana, para después ir descendiendo paulatinamente hasta alcanzar sus niveles normales a las 15 semanas.
- La evidencia experimental de *Guyton y Richardson*³² sugiere que tras la reinfusión del hemoconcentrado diluido en suero salino, produce un incremento transitorio del volumen de sangre y el gasto cardíaco que no es lo suficientemente duradero como para considerarlo significativo. Este exceso de líquido es compensado con un filtrado plasmático libre de proteína hacia el espacio intersticial, evitando así una sobrecarga volémica del corazón e incrementando a su vez la concentración de hemoglobina en sangre dando lugar a una policitemia normovolémica.

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

Respecto a la mejora en la **capacidad de resistencia**:

- Según los estudios de *Richardson y Guyton*³² solo ocurrirá una mejora en la capacidad de resistencia si el gasto cardíaco durante el ejercicio no disminuye como consecuencia del incremento de la viscosidad sanguínea, que corresponde a un hematocrito superior al 50%.
- Por otro lado, investigaciones como las de Spriet et al.³⁴ y las de Balsom et al.³⁵, describen los cambios metabólicos en el transporte de dióxido de carbono (CO₂) y el balance de acidez alcalinidad en la sangre que participan en un aumento del umbral de la resistencia anaerobia. Así, evidenciaron que la eritrocitemia inducida incrementa la eficacia del sistema tampón alargando el tiempo hasta que la actividad muscular sea inhibida por la acidez.
- Williams et al. realizaron pruebas de resistencia en atletas antes y después de la transfusión, obteniendo en las marcas una mejora significativa del 15-30%³³.
- *Ekblom et al.* también observaron que la relación entre las variaciones en los parámetros hematológicos y los incrementos en la actividad física es fuerte en los análisis grupales, pero poco significativa en los análisis individuales³¹. Los investigadores señalan que la respuesta ergogénica al dopaje sanguíneo es debida a una gran variabilidad de factores independientes, entre ellos están los factores fisiológicos, el nivel de condición física previo o la genética.

5.1.2 Eritropoyetina

Una vez conocida su función fisiológica, los investigadores buscaban describir los cambios que ésta producía tras la inyección de la hormona sintetizada exógenamente, y comprobar si estas alteraciones resultaban favorables en el rendimiento deportivo. El equipo de *Ekblom* ya demostró en sus antiguos estudios (1984)²⁹ la relación entre la concentración de hemoglobina, el volumen de sangre y la capacidad aeróbica máxima. Años más tarde (1991) realizaron un estudio³⁶ en varones sanos, a los que se les inyectó 3 veces por semana y durante 6 semanas inyecciones subcutáneas de rHuEPO a dosis de 20-40 IU/kg. Los resultados obtenidos fueron:

- La media de la concentración de **hemoglobina** previa al tratamiento era de 152 gramos por litro, y se incrementó hasta 169 g/L después del tratamiento. Los valores correspondientes al **hematocrito** fueron 44,5% antes y 49,7% después del tratamiento. Durante el periodo de tratamiento el **consumo máximo de oxígeno** obtuvo un incremento significativo de 4.5 a 4.9 litros por minuto.
- La **presión sistólica**³⁷ en ejercicio submáximo sufría un incremento de 177mmHg hasta 191mmHg. Se cree que esto se debe a que la hormona provoca cierta vasoconstricción periférica incrementando las resistencias vasculares. La **frecuencia cardíaca** durante el ejercicio fue significativamente inferior después del tratamiento con eritropoyetina de 144 latidos por minuto a 136.

El uso de eritropoyetina exógena debe acompañarse con suplementos necesarios para la síntesis de eritrocitos con su respectiva hemoglobina. *Zotter et al.*¹² observaron en los sujetos a los que se le había administrado eritropoyetina una sobrecarga en los depósitos de hierro con unos niveles de ferritina mayores a 500 ng/mL.

*Thomsen et al.*³⁸ demostró tras el uso de eritropoyetina recombinante en sujetos sanos se producía un incremento en el **consumo máximo de oxígeno** en el músculo de un 9,1% en la semana 4 tras la inyección, lo que sugiere que el efecto del fármaco no es inmediato, si no que requiere semanas hasta que se comienzan a observar los resultados ergogénicos.

El estudio llevado a cabo por *Balsom et al.*, se administró rHuEPO a sujetos sanos sometidos a ejercicio de alta intensidad intermitente para evaluar la modificación de la **capacidad anaeróbica** y observaron que la concentración de **lactato** en sangre, tras

el ejercicio, fue significativamente inferior después del periodo de tratamiento (de 10,3mMol a 7,9mMol), lo que sugiere que la utilización del oxígeno durante el ejercicio de alta intensidad se ve afectado por la mejora en la disponibilidad de este mismo. Esto es probablemente debido a la síntesis más rápida de fosfocreatinina, molécula que almacena energía en el músculo y que es necesaria en el metabolismo anaerobio. También demostraron que el tiempo en alcanzar el **cansancio extremo** pasó de ser de 493 segundos a 567 segundos de media en los sujetos.

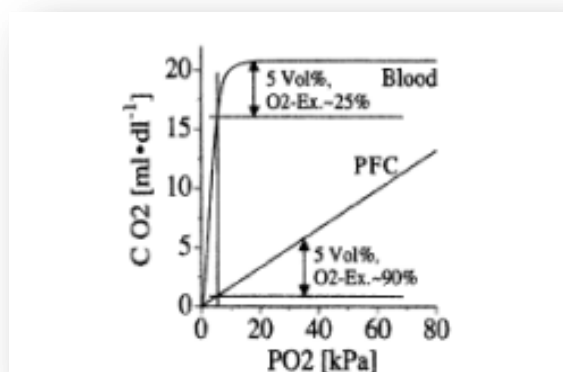
5.1.3 Sustitutos de la sangre

Las sustancias que a continuación se describen, a pesar de estar incluidas como sustancias dopantes, no existe evidencia científica de su efecto en el aumento de la resistencia en el deporte y su inclusión obedece al descubrimiento accidental de su uso como dopante (registros de hoteles y centros de entrenamiento o confesiones de deportistas arrepentidos)

Perfluorocarbonos

El primer experimento que demostró la eficacia de estas moléculas fue realizado por Clark et al. en 1966 con ratones de laboratorio³⁹. Se define el modo de acción de los perfluorocarbonos con las siguientes características:

El transporte de oxígeno por estas moléculas se caracteriza por una relación **lineal** de disociación entre presión arterial de oxígeno y la concentración de oxígeno disuelta en el perfluorocarbono, a diferencia de la curva sigmoidea de la hemoglobina. Así serán beneficiosas las elevadas presiones parciales arteriales de oxígeno para que la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos sea máxima¹⁸. El oxígeno al disolverse con gran facilidad en las emulsiones de perfluorocarbono, produce un importante incremento de la presión parcial de oxígeno arterial en la microcirculación, lo que favorece la difusión de este gas en los tejidos, que según muestra el estudio de Riess et al.⁴⁰ se realiza dos veces más rápido que la hemoglobina.



Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

Una de las características de las partículas de perfluorocarbonos es que la emulsión de la presentación tiene un **tamaño de 0.2 micrómetros** de diámetro, permitiendo alcanzar la microcirculación hasta puntos en los que los eritrocitos no son capaces de atravesar por su mayor tamaño (7 micrómetros) ²⁰. Es en este lugar donde las emulsiones de perfluorocarbonos ejercen su acción, aumentando la entrega local de oxígeno con una eficacia mucho mayor que la hemoglobina, lo que se traduce en un incremento del consumo máximo de oxígeno.

Transportadores de oxígeno basados en la hemoglobina

Estos compuestos comenzaron a utilizarse en el ámbito deportivo con el objetivo de sustituir los métodos tradicionales de dopaje sanguíneo, ya que cuentan con unas características mejoradas en el laboratorio para evitar los efectos colaterales que se tratarán más adelante⁴².

Los enlaces creados artificialmente entre los dos dímeros de hemoglobina le confieren una resistencia a la disgregación que provocaba toxicidad renal y al mismo tiempo aumentan su vida media en el organismo⁴¹. Estos enlaces favorecen también una disminución en la capacidad de autooxidación del grupo hemo, la cual sería lesiva para los tejidos del organismo.

El incremento en el transporte de oxígeno es inmediato tras la infusión de estas moléculas en el torrente sanguíneo. La mayoría de estos compuestos presentan baja afinidad al oxígeno en las zonas periféricas, gracias al efecto Bohr mejorado²¹ en el que ante un pH ácido la molécula libera el oxígeno fácilmente a los tejidos resultando en un aporte de oxígeno más eficiente. La curva de disociación es similar en estructura a la de la hemoglobina convencional, sin embargo las nuevas moléculas precisan de presiones parciales de oxígeno arterial menores para liberar el oxígeno en los tejidos.

5.2 Efectos adversos

5.2.1 Viscosidad sanguínea

Tanto las transfusiones sanguíneas como el empleo de eritropoyetina conllevan un aumento de la eritrocitemia. A este hecho se le suma la deshidratación de los deportistas al entrenar durante largos períodos de tiempo y muchas veces a temperaturas elevadas, lo que provoca una disminución del volumen plasmático. El resultado es la concentración sanguínea por encima de los valores normales reflejada en un hematocrito (mayor a 50,3% en hombres y 44.3% en mujeres) lo que se conoce como hiperviscosidad sanguínea¹². Según reflejan los estudios de *Thomson et al.*⁴, ésta aumenta de manera exponencial al valor del hematocrito y conlleva una disminución del gasto cardíaco, ya que el corazón debe contraerse con más fuerza para vencer la resistencia creada por una sangre más espesa, y la velocidad del flujo de la sangre se ve enlentecida cuando se alcanza un hematocrito mayor a 50%.

El aumento del hematocrito por encima del 50% produce una dificultad de la sangre para fluir a través de los vasos sanguíneos, en especial por los capilares de pequeño diámetro, afectando principalmente a órganos vitales que recibirán una menor perfusión. Las manifestaciones de la hiperviscosidad serán características de cada órgano, como cefalea, convulsiones o alteración de la conciencia secundarias a la hipoperfusión cerebral; En el corazón la disminución del gasto cardíaco podría acabar en fallo del ventrículo izquierdo provocando insuficiencia cardíaca o procesos isquémicos^{32,42}. Así mismo se han visto eventos tromboembólicos tales como tromboflebitis migratoria, trombosis de los capilares o de los senos cerebrales, en venas temporales y renales.

Recientemente se señaló que el dopaje sanguíneo no aumenta la actividad fibrinolítica¹² en individuos sanos expuestos a gran altitud, a pesar de tener hematocritos del 52% y del 55% en reposo y después de ejercicio máximo respectivamente. Este hecho, junto con la estasis sanguínea y la activación mecánica del endotelio aumenta la reactividad plaquetaria, son responsables de los diferentes problemas cardiovasculares mencionados anteriormente. Así mismo, en las investigaciones de Lage et al.⁴³ se calcula una incidencia de 0,04 eventos tromboembólicos por paciente al año.

5.2.2 Transfusiones de sangre

Las transfusiones de sangre con propósitos ilícitos como el dopaje, conlleva la realización de esta tarea de manera clandestina por lo que la calidad de la sangre es dudosa y las condiciones de almacenamiento y descongelación pueden no ser las adecuadas. Se hipotetiza que la mayor parte de los efectos adversos vienen del almacenamiento de la sangre y proceso de transfusión, mientras que un pequeño porcentaje vendrían de los cambios que producen en el estado basal del organismo. Las transfusiones de sangre homóloga conlleva un mayor riesgo efectos colaterales al tratarse de una sustancia exógena al individuo. Sin embargo, aunque se emplee sangre compatible, seguirá existiendo un riesgo del 4% de sufrir reacciones menores⁹.

Actualmente son bien conocidas las **enfermedades infecciosas** descritas en el trabajo de *Pomper et al.*⁴⁴ que se transmiten a través de fluidos corporales, entre ellos la sangre, como son por orden de prevalencia: Citomegalovirus (1:40 individuos) como son el Virus de Epstein Barr (1:200), HTLI I/II (1:40.000), Hepatitis B (1:45.000), VIH I/II (1:100.000), Hepatitis C (1:150.000), y otras menos frecuentes como la sífilis y la malaria. Las **reacciones inmunológicas**¹¹ como la anemia hemolítica provocada por la síntesis de anticuerpos frente a las nuevas células rojas que circulan por el organismo transfundido, una reacción febril provocada por las células blancas con infiltrados pulmonares e inmunosupresión, púrpura postransfusional por alteración de las plaquetas y reacciones de anafilaxia o urticaria frente a las proteínas del plasma (IgA, IgG, IgM). Con el almacenamiento de las unidades de sangre, es inevitable la reinfusión de eritrocitos lisados, hierro y hemoglobina libre, los cuales pueden generar especies reactivas de oxígeno que producen catalización de la **oxidación de lípidos**, promoviendo arteriosclerosis y daño oxidativo en los tejidos^{10,11}. El proceso de transfusión en sí mismo puede provocar una flebitis, trombosis de la vena o septicemia si penetran en la sangre microorganismos presentes en el material de transfusión o en la piel del individuo⁴⁴.

5.2.3 Eritropoyetina

*Berglund y Ekblom*³⁷ realizaron un estudio en jóvenes sanos que practicaban deporte regularmente y estudiaron las respuestas de la **presión sanguínea** tras la administración de rHuEPO 30 U/kg durante 7 semanas. Únicamente se obtuvieron resultados significativos durante el ejercicio de intensidad moderada (200 W), donde la presión sanguínea sistólica aumentó de 177 a 191 mmHg. Este aumento de presión sanguínea repercute en el corazón al tener que realizar contracciones más potentes para superar el incremento en la poscarga, lo cual puede llevar a fracaso del ventrículo izquierdo o en infartos de miocardio. Así mismo podría provocar encefalopatía hipertensiva.

Para una correcta eritropoyesis es necesario el aporte de suplementos de hierro, vitamina B12 y ácido fólico. Los grandes niveles de ferritina detectados en deportistas en algunos estudios sugieren el empleo de rHuEPO, lo cual resulta dañino pudiendo provocar daño oxidativo de los tejidos y el aumento del riesgo de infecciones¹².

Aunque nuestro trabajo se centra en estudios realizados con sujetos sanos, existe evidencia de toxicidad importante en pacientes con anemia tratados en los que se dieron casos de aplasia pura de células rojas y una progresión del crecimiento tumoral. Dado que las dosis utilizadas en el deporte suelen ser mayores que las dosis sustitutivas terapéuticas y en muchas ocasiones el fármaco proviene del mercado negro, referimos a continuación dichos trabajos:

Se conoce que varias líneas de células tumorales expresan receptores de eritropoyetina. *Yasuda y su equipo*⁴⁶ aportaron la evidencia científica de que esta hormona tiene un papel en el crecimiento, viabilidad y angiogénesis de tumores malignos. Con el uso de eritropoyetina exógena aumenta la cantidad circundante en el organismo, viéndose así favorecida la proliferación de **células tumorales**.

*Casadevall et al.*⁴⁵ observaron en sujetos sometidos a tratamiento con alfa-epoyetina por vía subcutánea el desarrollo de **aplasia de la serie roja**, debido a la síntesis de autoanticuerpos contra la hormona sintética, que por reacción cruzada inactivan también a la hormona de síntesis endógena, debido al alto grado de similitud. El resultado es una anemia grave secundaria al déficit de eritropoyetina circulante. Los efectos adversos a largo plazo no se conocen todavía, pero estos investigadores⁴⁵ apuestan por la posibilidad de desarrollar síndromes mieloproliferativos.

5.2.4 Sustitutos de la sangre

Perfluorocarbonos

A una presión parcial de oxígeno correspondiente a la fracción inspiratoria de oxígeno en condiciones normales, la hemoglobina une más cantidad de oxígeno que lo que es capaz de disolver el perfluorocarbono, ya que debido a su característica curva lineal de difusión requieren una alta presión de oxígeno en la sangre para que la liberación en los tejidos sea máxima, lo cual se consigue con altos porcentajes de oxígeno inspirado (cerca del 100%), disponibles exclusivamente si se emplea una mascarilla de oxígeno. Estas altas concentraciones de oxígeno han demostrado ser tóxicas según el estudio de Speit et al. a partir de las 8 horas de exposición, ya que provocan un aumento del estrés oxidativo. En condiciones normales a una presión parcial de oxígeno (pAO_2) en el alveolo de 135 mmHg, si se infunden 900ml/l de perfluorocarbono transportará menos de 50ml/L de oxígeno, lo cual queda demostrado en la investigación llevada a cabo por Clark³⁹ en ratas de laboratorio que no es suficiente para la oxigenación de los tejidos periféricos. Para que el contenido de oxígeno sea óptimo (160ml/L) mediante el empleo de perfluorocarbonos, la presión parcial de oxígeno en sangre debería ser mayor a 500 mmHg, lo que equivale a una fracción inspiratoria cerca del 100%. Además estas nuevas moléculas no responden al 2,3 difosfoglicerol, por lo que resultan menos efectivas en la difusión de oxígeno en los tejidos si se comparan con las transfusiones sanguíneas¹⁹. Su permanencia en el organismo es escasa expulsándose en la exhalación por los pulmones, por lo que el efecto es máximo si el perfluorocarbono está en infusión continua¹², lo que resulta incompatible y poco discreto en la realización de una prueba deportiva.

Los efectos adversos asociados a la molécula de perfluorocarbono incluyen síntomas similares a una gripe con rash cutáneo, cefalea, mialgias, fiebre ligera. La teoría que confirma este hecho ha sido explicada por Noveck y su equipo⁴⁸ y consiste en que estos compuestos activan inespecíficamente células mediadoras de la inflamación, provocando la liberación de citoquinas proinflamatorias como la IL-6. Hay cierta disminución del recuento plaquetario de hasta un 15% que se normaliza en una semana. Se han ligado también a la obstrucción hepática o del bazo con fallos consecutivos como el bloqueo del sistema retículo endotelial con disminución temporal del aclaramiento de agentes patógenos, favoreciendo las infecciones por bacterias encapsuladas⁴⁸.

Transportadores de oxígeno basados en la hemoglobina

La primera molécula libre de hemoglobina presentaba toxicidad renal y cardiovascular, secundarias a la vasoconstricción que provoca la unión y reducción de la hemoglobina al **óxido nítrico**⁴⁹, agente vasodilatador potente liberado desde las células endoteliales. Esto provoca el fallo del sistema microvascular y una hipertensión tanto sistémica como pulmonar. La hipertensión también puede ser explicada por el **reflejo arteriolar hiperóxico**, mediante el cual ante concentraciones altas de oxígeno se reduce el diámetro de los capilares funcionales para evitar daños oxidativos tisulares. Como resultado de la vasoconstricción, aumentan las resistencias por lo que los tejidos recibirán una menor perfusión disminuyendo por tanto el consumo máximo de oxígeno. Este efecto colateral es el causante de la suspensión de varios ensayos clínicos de estas moléculas basadas en la hemoglobina según confirma la prensa farmacológica²⁸.

En el ensayo clínico sobre *la seguridad de las hemoglobinas liberadas de estroma*²³ se observa que la ausencia de enzimas presentes en los eritrocitos como la catalasa y la superóxido dismutasa incrementa los niveles de **oxígeno libre**. Éste reacciona formando peróxido de hidrógeno que resulta lesivo para los tejidos. La pérdida del 2,3 difosfoglicerol contenido en el estroma del hematíe y el pH alcalino del plasma en comparación con el del interior celular alteran las propiedades de la hemoglobina presentando una **unión al oxígeno excesiva**²³.

La toxicidad renal es explicada por la filtración en los glomérulos renales de los dímeros de la hemoglobina disociados, generando una activación del sistema inmune y la necrosis de los túbulos renales²³. Se han observado efectos adversos a nivel **gastrointestinal** con un incremento en el tono de los esfínteres intestinales que produce actividad flatulenta y meteorismo. Las hemoglobinas sintéticas, ya sean de origen humano o animal, también corren el riesgo de transmitir enfermedades infecciosas²⁸. En los estudios realizados no se han visto reacciones inmunes.

6. DISCUSIÓN

En todos los deportes la resistencia es una capacidad que juega un papel importante, aunque se ha hecho más visible en disciplinas como el ciclismo, atletismo o el esquí de fondo. La capacidad de resistencia se ha visto directamente relacionada con el transporte sanguíneo de oxígeno a los músculos, por lo que resulta necesario conocer la fisiología de esta función del organismo para poder desarrollar técnicas que mejoren las marcas de los deportistas. Diversos estudios se han realizado para evidenciar la manera en la que los parámetros de la sangre están relacionados con la capacidad de resistencia, concluyendo todos ellos en que el principal determinante es el consumo máximo de oxígeno por las células musculares. Este depende en gran medida de la cantidad de oxígeno transportado por la sangre desde los pulmones hasta los tejidos, cuya función es responsable la molécula de hemoglobina contenida en los hematíes. Por lo tanto se dedujo que un aumento en la masa eritrocitaria incrementaría los niveles de hemoglobina, la cual transportará mayor cantidad de oxígeno que será cedido a los tejidos para realizar un consumo más eficiente, más cantidad en un tiempo menor, y así poder mejorar la capacidad de resistencia en los deportistas.

Una vez comprendido el funcionamiento del transporte sanguíneo de oxígeno se inició la búsqueda de sustancias y métodos que mejorasen la función fisiológica de la sangre del individuo, lo que actualmente se denomina dopaje sanguíneo, iniciándose con las transfusiones de sangre homóloga y sustituidas por las transfusiones autólogas de sangre del propio individuo que reducen considerablemente los casos de transmisión de enfermedades infecciosas y las reacciones de rechazo. Este método provocaba el aumento instantáneo de la masa eritrocitaria a expensas de infundir concentrados de hematíes mediante flebotomías. Los experimentos demuestran que se conseguía aumentar la concentración de hemoglobina y por tanto una oxigenación mejorada de los músculos, permitiendo al atleta un tiempo extra añadido hasta alcanzar la fatiga.

Sin embargo, el incremento en el hematocrito tras la infusión de hematíes y la extravasación de líquido por los vasos sanguíneos conlleva una sangre más espesa que aumenta el riesgo de embolismo por estasis y dificultad al flujo de la sangre a través de los vasos, así como fallo del ventrículo izquierdo por aumento de la poscarga provocando una insuficiencia cardíaca.

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

Con los estudios realizados los investigadores observaron que había una amplia variabilidad en los resultados individuales, lo cual hace pensar que los cambios provocados por este método son multifactoriales, y aun habiendo realizado el proceso tomando las precauciones necesarias el resultado puede ser insuficiente para resultar en la mejora de la resistencia.

Paralelamente el proceso de extracción, almacenaje y reinfusión resulta aparatoso y precisa de la supervisión de personal conocedor de la materia (por ejemplo personal sanitario) que controle el buen estado de la sangre para evitar las enfermedades infecciosas transmitidas a través de la sangre o material infectado, y las reacciones inmunes por incompatibilidad.

Estos efectos colaterales de las transfusiones sanguíneas dieron paso al empleo de una nueva sustancia, aprobado su uso en patología como la insuficiencia renal crónica entre otras. Es así como se empezaron a dar casos en las competiciones deportivas de abuso de la rHuEPO que permite un aumento de la masa eritrocitaria mediante un proceso mucho más sencillo y evitando los riesgos de almacenamiento que se vieron en las transfusiones. Con una simple inyección subcutánea y la toma de suplementos para la correcta eritropoyesis, el proceso estaba completado. A lo largo del tiempo los laboratorios han ido desarrollando distintos tipos de eritropoyetina cada cual con un mayor tiempo de permanencia en el organismo, así como moléculas o péptidos que estimulan la síntesis de eritropoyetina endógena actuando en distintos puntos de la vía de síntesis de esta hormona.

De igual manera que ocurre con el caso de las transfusiones de sangre, puede dar lugar a una hiperviscosidad sanguínea que pone en riesgo al sistema cardiovascular, que junto con el aumento en la presión arterial podrían ser los causantes de los fallecimientos de varios deportistas debido a fenómenos tromboembólicos. La hiperviscosidad conlleva un aumento de la presión arterial poco favorecedor para el corazón, que deberá contraerse con más fuerza para superar esta resistencia añadida. La aplasia de la serie roja mediado por anticuerpos es el efecto colateral más grave, debido a la síntesis de anticuerpos contra la hormona exógena, y por reacción cruzada contra la endógena. El uso de la eritropoyetina en sujetos sanos es relativamente reciente, por lo que todavía se desconocen los efectos adversos a largo plazo aunque se cree que podría ser de tipo mielodisplásico al tratarse de una estimulación artificial y exógena de la eritropoyesis. El elevado riesgo de fallecimiento junto con los sofisticados controles que detectan el uso de esta hormona, han hecho que poco a

poco haya cesado el uso de la eritropoyetina y se rescaten métodos antiguos como las transfusiones de sangre.

La novedad está en los sustitutos de la hemoglobina, que actualmente se encuentran en fase de experimentación en individuos hospitalizados con graves pérdidas de sangre tras traumatismos o intervenciones quirúrgicas. Muchos de estos ensayos han tenido que ser suspendidos en sus fases iniciales por exceso de mortalidad asociado a estas moléculas. Surgieron con el fin de crear las características óptimas para el transporte de oxígeno en la sangre eliminando los efectos adversos que los métodos anteriormente descritos provocaban, tales como las reacciones infecciosas, el almacenamiento, la hiperviscosidad sanguínea, etc. Se han llevado a cabo estudios en los que definen sus características físicas, el modo en cómo actúan dentro del organismo patológico, así como los efectos secundarios perjudiciales. Sin embargo la escasez en evidencia científica de la respuesta de estas sustancias en individuos sanos hace que sea complicado sacar conclusiones significativas respecto al efecto que podrían ejercer su uso en el deporte.

Los perfluorocarbonos gracias al pequeño tamaño de sus moléculas y la disposición de los átomos de flúor en su estructura, son capaces de disolver grandes cantidades de oxígeno de manera lineal respecto a la presión parcial y contenido de oxígeno en la sangre, aunque para ello requieren que estas presiones parciales sean altísimas, lo cual sólo se consigue empleando dispositivos de administración de oxígeno que proporcionen una fracción de inspiración próxima al 100%. La permanencia de estas sustancias en el organismo es efímera tras expulsarse con cada exhalación.

Todas estas características hacen que los perfluorocarbonos sean efectivos en el medio hospitalario, donde se puede realizar una infusión continua intravenosa y emplear una mascarilla de oxígeno que aporte altas concentraciones de oxígeno. Sin embargo resultan poco efectivos durante la realización de una práctica deportiva en la que la infusión debe hacerse minutos antes de la competición y la fracción de oxígeno respirado es del 21% (condiciones normales). A pesar de resultar poco prácticos en el deporte, se han dado casos de empleo de estas sustancias desvelado por los propios deportistas arrepentidos o por haber encontrado los embalajes en las instalaciones deportivas. Un reporte de prensa⁵⁰ comunicó la terapia intensiva a la que tuvo que someterse un ciclista con una misteriosa enfermedad que se planteó que fue provocada por la infusión de un compuesto perfluoroquímico.

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

Otro tipo de sustitutos de la hemoglobina son los transportadores artificiales basados en la hemoglobina. Para su elaboración tienen como base la molécula de hemoglobina de origen humano o bien bovino. Se liberan del estroma del hematíe para evitar el rechazo por incompatibilidad celular, así como eliminar la hiperviscosidad sanguínea que caracterizaba a las transfusiones y el uso de la eritropoyetina. En el laboratorio se introducen enlaces intermoleculares que les proporcionan estabilidad para reducir la toxicidad renal que provoca las cadenas de la homoglobina escindidas precozmente. Gracias a estas modificaciones cuentan con unas características que favorecen el transporte de oxígeno en la sangre, ya que requieren presiones parciales de oxígeno en sangre menores a las que emplea la hemoglobina, por lo que transportarán grandes cantidades de oxígeno a los tejidos.

El problema aquí reside en sus efectos adversos sumamente graves y hacen que el uso de estas moléculas tenga un riesgo vital para el individuo. Estos se deben a la unión con el óxido nítrico, cuya disminución de concentración en la luz de los vasos desencadena una vasoconstricción generalizada disminuyendo así la perfusión de los tejidos, hecho que es contradictorio a su principal función. Es por ello que estas moléculas tienen una dudosa aplicación clínica y todavía se encuentran en fase de experimentación. Son pocos los reportes de prensa que aseguran que estas sustancias han sido utilizadas en el ámbito del deporte.

Si realizamos una comparación entre los resultados obtenidos en el apartado de efectos ergogénicos y los efectos adversos, es evidente que el hecho de que estas sustancias pongan en riesgo la vida del deportista anula toda la efectividad que puedan tener respecto a la mejora en los resultados deportivos. Quizá el porcentaje de casos en los que se han dado los efectos adversos descritos suponga una pequeña cantidad respecto al número de sujetos que emplean estas sustancias, sin embargo estamos hablando de que existe una posibilidad, por muy pequeña que sea, de que ese sujeto sufra unas consecuencias derivadas del uso del dopaje sanguíneo que pueden acabar con él. El problema reside en que cuando los deportistas deciden optar por la opción del dopaje, esta decisión está motivada exclusivamente por los efectos ergogénicos que le llevarán a alcanzar el primer puesto, dejando a un lado esa pequeña posibilidad que le puede llevar a la muerte.

En mi opinión la mejor manera para combatir el dopaje en el deporte es informar a todos los sujetos susceptibles al empleo de estas sustancias. Por ello considero que es necesario realizar estudios controlados por profesionales para conocer el mecanismo de acción en personas sanas, paralelamente a los estudios realizados en

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

individuos con patología, ya que es muy probable que estas sustancias no provoquen el mismo efecto al actuar en situaciones distintas. Estos estudios deberían centrar el objetivo en la descripción de los efectos adversos más que en aquellos que resultan ergogénicos, ya que lo que buscamos es concienciar al deportista del riesgo al que se está exponiendo con el empleo del dopaje. La colaboración entre los laboratorios que sintetizan estas sustancias y los organismos encargados en el control del dopaje sería otra de las maneras para evitar el uso ilícito de sustancias que ejerzan un efecto dopante en el organismo.

Por último, cabe mencionar que desde 2008 se está implementando progresivamente en los diferentes deportes de competición el Pasaporte Biológico que consiste en la aplicación de un modelo matemático bayesiano para predecir los intervalos de “normalidad” entre los que debe fluctuar un cierto parámetro hematológico característico del deportista. Este método está resultando muy efectivo en este control del dopaje, aunque su principal limitación es que sólo detecta ciertos tipos de dopaje como son el sanguíneo y las hormonas esteroideas hasta el momento.

7. CONCLUSIONES

- Son necesarios más estudios realizados en personas sanas que realizan deporte, tanto para evaluar los efectos ergogénicos como los efectos adversos que el dopaje sanguíneo puede provocar.
- Los resultados de estos estudios deberían ser divulgados con total transparencia.
- Resulta imprescindible la formación del personal implicado en el ámbito deportivo sobre este tema del dopaje y la información sobre el balance de riesgos beneficios que conllevan estas prácticas

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Costill DL, Thomason H, Roberts E. (1951) Fractional utilization of the aerobic capacity during distance running. *Medicine Science Sports*
2. Sawka MN, Joyner MJ, Miles DS, et al. American College of Sports Medicine position stand: the use of blood doping as an ergogenic aid. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:i-viii.s
3. Joyner MJ, Robertson RJ, Spriet LL, Young AJ. El uso del dopaje sanguíneo como una ayuda ergogénica. *Sport Med.* 1996;28:1-10.
4. Saltin B, Strange S. Maximal oxygen uptake: "old" and "new" arguments for a cardiovascular limitation. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:30-7.
5. Hermonsen, L. Oxygen transport during exercise in human subjects *Acta Physiolog Scand* 19, 3, 399, 1-104
6. Kanstrup I, Ekblom B. Blood volume and hemoglobin concentration as determinants of maximal aerobic power. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16:256-62.
7. Schmidt W. Doping Cases among Elite Athletes from 2000 to 2013. 2016;11(November):263-269. doi:10.5960/dzsm.2016.258
8. World anti-doping agency. World anti-doping code. 2015. <https://www.wadaama.org/en/resouces/the-code/world-anti-doping-code>.
9. Plumb JOM, Otto JM, Grocott MPW. " Blood doping " from Armstrong to prehabilitation: manipulation of blood to improve performance in athletes and physiological reserve in patients. *Extrem Physiol Med.* 2016:1-11. doi:10.1186/s13728-016-0046-0.
10. Mb MJ, Med DS, Tunstall DS, Dphil P. Blood doping - a literature review. 1989;23(2):84-88.
11. Leigh-Smith, S. (2004). Blood boosting. *British Association of Sports and Medicine*, 38, 99-101
12. Hofmann FB, Board E, Beavo JA, et al. *Handbook of Experimental Pharmacology*.
13. MacDougall I C. Novel erythropoiesis stimulating protein. *Semin Nephrol* 2000; 20: 375-381
14. Macdougall I C. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): A new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 436-440,
15. Wang G L, Semenza G L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1995; 270: 1230-1237
16. Lippi G, Guidi G C. Gene manipulation and improvement of athletic performances: New strategies in blood doping. *Br J Sports Med* 2004; 38: 641
17. Tsuchida R (Ed): Present and Future Perspectives of Blood Substitutes. Elsevier, Lausanne, Switzerland. 1998.
18. Cabrales P. Transporte de gases por medio de perfluorocarbonos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (Supl 2): 119-122.
19. Keipert P E. Perfluorochemical emulsions: Future alternatives to transfusion. *Blood Subst Princ Meth Prod Clin Trials*, 1998; 2: 127-156
20. Patel S, Mehra A. Modeling of oxygen transport in blood-perfluorocarbon emulsion mixtures: Part II: Tissue oxygenation. *ASAIO J* 1998; 44: 157-165,
21. Carmichael FJ: Recent developments in hemoglobin-based oxygen carriers: An update on clinical trials. *Transfus Apheresis Sci* (2001) 24(1):17-21.
22. Djordjevich L, Miller IF: Synthetic erythrocytes from lipid encapsulated hemoglobin. *Exp Hematol* (1980) 8(5):584
23. Savitsky JP, Doczi J, Black J, et al: A clinical safety trial of stroma-free, 1998; 3: 117-136 hemoglobin. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 73-80.

24. Allen RW, Kahn RA, Baldassare JJ. Advances in the production of blood cell substitutes with alternate technologies. En: Wallas CH, Mc Carthy LJ, eds. *New frontiers in Blood Banking*. Arlington, Virginia, AABB, 1986:21-46..
25. Chang TM: Stabilization of enzymes by microencapsulation with a concentrated protein solution or by microencapsulation followed by crosslinking with glutaraldehyde. *Biochem Biophys Res Commun* (1971) 44(6):1531-1536
26. Adamson JG, Moore C: Hemolink, an O-raffinose crosslinked hemoglobin-based oxygen carrier. In: *Blood Substitutes: Principles, Methods, Products and Clinical Trials*. Chang TM (Ed), Karger, Basel, Switzerland (1998) 2:62-79.
27. Eike J H, Palmer A F. Oxidized mono-, di-, tri-, and polysaccharides as potential hemoglobin cross-linking reagents for the synthesis of high oxygen affinity artificial blood substitutes. *Biotechnol Prog* 2004; 20: 953–962,
28. Chang, TMS. Oxygen carriers. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2002 3(8):1187-1190. PharmaPress ISSN 1472-4472
29. Kanstrup, I.L., Ekblom, B. Blood volume and haemoglobin concentration as determinants of maximal aerobic power *Med Sci Sports Exerc* 1984, 16, 256-62
30. Pace N. The increase in hypoxia tolerance of normal men accompanying the polycythemia induced by transfusion of erythrocytes. *Am J Physiol* 1947; 148: 152–163,
31. Ekblom B, Glodborg AN, Gullbring B (1972) Response to exercise after blood loss and reinfusion. *J Appl Physiol* 33:175–180
32. Richardson, T.Q., Guyton, A.C. Effects of polycythaemia and anaemia on cardiac output and other circulatory factors *Am J Physiol* 1959, 197, 1167-70 12 Guyton, A.C. 'Textbook of medical physiology' 5th ed, Philadelphia, W. B. Saunders, 1976
33. Williams, M.H., Lindhjem, M., Schuster, R. The effect of blood infusion upon endurance capacity and ratings of perceived exertion *Med Sci Sports Exerc* 1978, 10,113-8 15 Sawka
34. Spriet, L.L., Gledhill, N., Froese, A.B. et al. Effects of graded erythrocythaemia on cardiovascular and metabolic responses to exercise *J Appl Physiol* 1986, 61,1942-8
35. Balsom PD, Ekblom B, Sjodin B (1994) Enhanced oxygen availability during high intensity intermittent exercise decreases anaerobic metabolite concentration in blood. *Acta Physiol Scand* 150: 455-456
36. Ekblom B, Berglund B. Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power. *Scand J Med Sci Sports* 1991; 1:88-93
37. Berglund B, Ekblom B (1991) Effect of recombinant human erythropoietin treatment on blood pressure and some haematological parameters in healthy men. *J Intern Med* 229: 125-130.
38. 14. Thomsen JJ, Rentsch RL, Robach P, et al. Prolonged administration of recombinant human erythropoietin increases submaximal performance more than maximal aerobic capacity. *Eur J Appl Physiol*. 2007;101(4):481-486.
39. Clark L C, Gollan F. Survival of mammals breathing liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966; 152: 1755–1756
40. Riess J G. Understanding the fundamentals of perfluorocarbons and perfluorocarbon emulsions relevant to in vivo oxygen delivery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2005; 33: 47–63,
41. Hughes G S, Jr, Francome S F, Antal E J, Adams W J, Locker P K, Yancey E P, Jacobs E E, Jr. Hematologic effects of a novel hemoglobin-based oxygen carrier in normal male and female subjects. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 444–451,
42. Deligiannis A. Review Article Cardiovascular Adverse Effects of Doping in Sports. 2012:447-457
43. Lage JM, Panizo C, Masdeu J, Rocha E (2002) Cyclist's doping associated with cerebral sinus thrombosis. *Neurology* 58: 665.

Dopaje sanguíneo: Efectos ergogénicos y adversos

44. Pomper G J, Wu Y, Snyder E L. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 412–418
45. Casadevall N, Cournoyer D, Marsh J, Messner H, Pallister C, Parker-Williams J, Rossert J. Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. *Eur J Haematol* 2004; 73: 389–396
46. Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, Koinuma S, Hara S, Tazaki A, Onozaki M, Hashimoto M, Musha T, Ogawa K, Fujita H, Nakamura Y, Shiozaki H, Utsumi H. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1021–1029
47. Speit G, Dennog C, Radermacher P, Rothfuss A. Genotoxicity of hyperbaric oxygen. *Mutat Res* 2002; 512: 111–119,
48. Noveck R J, Shannon E J, Leese P T, Shorr J S, Flaim K E, Keipert P E, Woods C M. Randomized safety studies of intravenous perflubron emulsion. II. Effects on immune function in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91: 812–822,
49. Resta T C, Walker B R, Eichinger M R, Doyle M P. Rate of NO scavenging alters effects of recombinant hemoglobin solutions on pulmonary vasoreactivity. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1327–1336,
50. E. Randy Eichner (2007) Infusiones, Eritropoyetina y Sangre Artificial. Extraído el 23 de marzo de 2017 de <http://gse.com/es/suplementacion-deportiva/articulos/doping-sanguineo-infusiones-eritropoyetina-y-sangre-artificial> 1195