

SUBSTANCIAS O PROCEDIMIENTOS DOPANTES

Jorge Saucedo 1997

SUBSTANCIAS O PROCEDIMIENTOS DOPANTES	1
ESTEROIDES ANABOLIZANTES	1
EFFECTOS SOBRE EL RENDIMIENTO DEPORTIVO	1
EFFECTOS SECUNDARIOS	2
DETECCIÓN Y REGLAMENTACIÓN VIGENTE	2
HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)	3
EFFECTOS SOBRE EL RENDIMIENTO DEPORTIVO	3
EFFECTOS SECUNDARIOS	4
DETECCIÓN	4
DOPAJE SANGUÍNEO Y ERITROPOYETINA	4
DOPAJE SANGUÍNEO CON TRANSFUSIONES	4
DOPAJE SANGUÍNEO CON ERITROPOYETINA (RHEPO)	5
BIBLIOGRAFÍA	7

ESTEROIDES ANABOLIZANTES

La testosterona es el principal andrógeno biológicamente activo que circula por la sangre de hombres y mujeres, si bien la concentración en estas últimas es unas 20 veces menor (Cumming y cols., 1989). Por otra parte, su forma α -reducida es un andrógeno más potente que la testosterona en sí, y actúa principalmente en tejidos *andrógeno-dependientes* (Cumming y cols., 1989). La hormona o factor liberador de gonadotropinas (GnRH) secretada por el hipotálamo estimula la liberación de LH por la hipófisis anterior, y esta hormona estimula a su vez la producción de testosterona por las células de Leydig del testículo (Arce y De Souza, 1993). Por último, los andrógenos circulantes ejercen un feedback o retroalimentación negativa sobre la secreción de GnRH y de LH.

Los esteroides anabolizantes, o mejor dicho, los *esteroides androgénicos anabolizantes* son drogas sintéticas obtenidas a partir de la testosterona, cuya molécula se ha modificado con el fin de minimizar su acción virilizante o androgénica aumentando en cambio su efecto anabólico, o con el fin de hacer a la droga en cuestión activa por vía oral. Así por ejemplo, la adición de un grupo alquilo en la posición C17 (17 α -metiltestosterona y metandienona) reduce la metabolización a nivel hepático de la droga y la hace activa cuando se administra por vía oral. Por otra parte, cuando se elimina de la molécula de testosterona el grupo metilo en la posición C10 se obtiene nandrolona (19-nortestosterona), una droga con mayor efecto anabolizante que androgénico. También se puede incrementar la acción anabolizante de la testosterona a expensas de su acción androgénica con otras modificaciones, como por ejemplo con la inclusión de un anillo piridazólico en el anillo A de la molécula de testosterona (estanozolol) o de un grupo hidroximetileno en la posición C12 (oximetolona). De todos modos, y pese a todas estas posibles modificaciones en la molécula original de testosterona, nunca se consigue eliminar del todo los efectos virilizantes o androgénicos de estos esteroides sintéticos, por lo que se les denomina en realidad *esteroides androgénicos anabolizantes* (o *andrógenos anabolizantes*) [Cowan, 1996].

Efectos sobre el rendimiento deportivo

En los últimos 40 años se han publicado numerosos estudios con el fin de determinar el posible efecto ergogénico de los esteroides anabolizantes (Lamb, 1989; Wilson, 1988). Numerosos estudios no han demostrado un efecto ergogénico significativo de estas drogas, mas existen en estos estudios algunas limitaciones metodológicas -sujetos no entrenados o número de sujetos excesivamente pequeño, dosis

excesivamente bajas de esteroides anabolizantes y supuestamente inferiores a las utilizadas por los deportistas, o protocolos de entrenamiento no excesivamente duros- (Van Helder y cols., 1991). Así, por ejemplo, en un trabajo de revisión (Taylor, 1982) de 20 estudios sobre esteroides anabolizantes en el deporte, el autor concluía que estas sustancias pueden mejorar significativamente la fuerza muscular de deportistas bien entrenados, pues hasta siete estudios publicados entre 1965 y 1983 mostraron tal efecto en deportistas a los que se administraba entre 10 y 100 mg de Dianabol (metandrostenolona) al día. Por otra parte, si la dosis administrada de esteroides anabolizantes es lo suficientemente alta y las cargas de entrenamiento lo suficientemente duras -como corresponde típicamente al deporte de alta competición- estos fármacos pueden incrementar la masa de tejido magro y la masa total corporal, sin que este efecto sea debido necesariamente a la retención de fluidos (Lombard, 1993). Por último, los esteroides anabolizantes estimulan la eritropoyesis (Alen y Rahkila, 1984), si bien posiblemente no en un grado lo suficientemente alto como para mejorar el rendimiento deportivo, sobre todo si consideramos la posibilidad que existe hoy en día de obtener eritropoyetina recombinante por ingeniería genética (Cowan, 1996).

Efectos secundarios

Los potenciales efectos secundarios de los esteroides anabolizantes son diversos y variados (Hickson y cols., 1989), y dependen de múltiples factores, como por ejemplo la utilización conjunta con otras drogas (diuréticos, por ejemplo), o la dosis y el tipo de esteroides anabolizantes utilizados. A este último respecto, parece que los que producen efectos adversos más claros -sobre todo a nivel hepático- son aquellos esteroides que se ingieren por vía oral al poseer un grupo alquilo en la posición C17, el cual enlentece su metabolización por el hígado -como es el caso del decanoato de nandrolona o *Deca-durabolín*-.

Los efectos adversos de los anabolizantes pueden afectar, por una parte, a la función reproductora en el varón, produciendo atrofia testicular (Friedl y cols., 1991; Palacios y cols., 1981) e incluso esterilidad masculina (Matsumoto, 1990). En la mujer, y dados los efectos androgénicos que siempre persisten en estas drogas, pueden aparecer -incluso de modo permanente- situaciones tales como amenorrea, hirsutismo, hipertrofia de la laringe -con el consiguiente agravamiento de la voz- y del clítoris (Tricker y cols., 1989). Además, los esteroides pueden provocar alteraciones dermatológicas, como alopecia en el varón (Scott y cols., 1989), y, sobre todo, acné (Kiraly, 1988), que se localizaría típicamente en la parte media del tronco (Matsumoto, 1990; Swerdloff y cols., 1978; Bain y cols., 1980). Por otra parte, pueden provocar con relativa frecuencia alteraciones a nivel psicológico, tales como un aumento de la agresividad, depresión, o psicosis (Choi y cols., 1990; Pope y Katz, 1987). Los esteroides anabolizantes también podrían alterar el perfil lipídico (disminuiría el colesterol-HDL sin cambios o con un aumento del colesterol-LDL), si bien las posibles implicaciones clínicas de estos cambios no parecen claras (Hurley y cols., 1984).

Por último, y dado que el hígado constituye el principal órgano donde se metabolizan los esteroides anabolizantes, estas drogas -sobre todo los derivados con un grupo alquilo en la posición C17 y que se administran oralmente- ejercerían un efecto secundario adverso principalmente en este órgano. En efecto, se han descrito incrementos en los niveles de transaminasas circulantes que podrían sugerir una cierta alteración en la función hepática (Alen, 1985; Johnsen y cols., 1976), y en el riesgo de padecer procesos tales como colestasis (Pecking y cols., 1980), pielosis hepática (Friedl, 1990), o tumores hepáticos (sobre todo el adenoma hepatocelular) [Craig y cols., 1989; Friedl, 1990].

Detección y reglamentación vigente

En la actualidad, sólo es posible determinar la posibilidad de dopaje con una determinada sustancia a través de muestras de orina. En el caso de los esteroides anabolizantes sintéticos, simplemente con identificar la presencia en orina del fármaco en sí o de uno de sus metabolitos conocidos, sería suficiente. En el caso de dopaje con hormonas naturales (no sintéticas), dado que tanto la misma como sus metabolitos habituales pueden aparecer en una muestra de orina, la detección de dopaje se hace a través de la identificación de las alteraciones que la administración exógena de esta sustancia produce en todo su sistema de control endocrino, y, por tanto, en el patrón de eliminación de esteroides por la orina. Este sería el caso de la testosterona, que pasamos a analizar a continuación.

Testosterona. La administración de dosis suprafisiológicas de testosterona en el varón inhibe la liberación de LH, y, por lo tanto, también la de testosterona y de otros esteroides testiculares (Cowan, 1996). Así,

disminuye la tasa de excreción en orina de LH y de 17-epi-testosterona (17 α -hidroxiandrost-4-3-enona), un epímero de la testosterona, y, en cambio, aumenta la tasa de excreción de testosterona (dado que se ha administrado exógenamente). De este modo, se elevarían los cocientes urinarios testosterona/epitestosterona (T/E) [Donike y cols., 1983] y testosterona/LH (T/LH) [Kicinan y cols., 1990]. A este respecto, cuando aparece un cociente urinario T/E superior a 6, el C.O.I. lo considera como caso de dopaje, pudiendo descalificar al atleta e inhabilitarlo. En efecto, en varones normales, la cantidad de testosterona producida endógenamente es 30 veces superior a la de epitestosterona, y tan sólo un 1% de la testosterona se excreta como tal (sin modificarse), frente a un 30% en el caso de la epitestosterona, por lo que el cociente urinario T/E suele mantenerse alrededor de la unidad. Por otra parte, sería posible evadir la detección en el control anti-dopaje administrando preparados combinados de testosterona y epitestosterona (en una proporción testosterona/epitestosterona 30 a 1, por ejemplo), manteniendo aún así un cociente urinario T/E normal. En éste caso, sería posible sospechar el dopaje si el cociente T/LH fuese anormalmente alto (en el Reino Unido, por ejemplo, se mide tanto el cociente T/E como el cociente T/LH). Por último, algunos atletas que han presentado cocientes urinarios T/E de 6 a 9 han negado sistemáticamente haber recibido testosterona exógenamente. En este sentido, no se debe excluir la posibilidad de que se trate de individuos que sufran alguna deficiencia enzimática en la síntesis de epitestosterona (Cowan, 1996). Si este fuera el caso, su cociente urinario T/LH habría de ser normal, puesto que los mecanismos de homeostasis del organismo tienden a mantener la concentración de testosterona en sangre en límites constantes (Cowan, 1996).

Dihidrotestosterona. La administración de 5-dihidrotestosterona, un metabolito de la testosterona, por vía exógena, también bebe la secreción de LFI (Stewart-Bentley y cols., 1974), mas no debería alterar los cocientes E/T o LH/T de un modo significativo (Cowan, 1996). Por ello y porque la dihidrotestosterona podría ejercer un efecto anabólico sobre el tejido muscular aún mayor que el de la testosterona (Cowan, 1996), se sospecha su uso por parte de algunos deportistas. A este respecto, si bien no existe hasta la fecha un método de detección para dopaje con esta droga aprobado por el C.O.I., un posible test utilizable se basa en un incremento relativo en la concentración urinaria de 5-dihidrotestosterona, 3 α -diol y 3 β -diol en comparación con la de testosterona, 5 β -diol, epitestosterona, LH, y hormona foliculo-estimulante (FSH), tras la administración de 5-dihidrotestosterona (Southan y cols., 1992).

HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)

La hormona de crecimiento humana (GH) se secreta de modo pulsátil por las células somatotropas de la hipófisis anterior. La forma fisiológica más abundante de esta hormona es un polipéptido con una sola cadena de 191 aminoácidos, si bien existen también otras variantes (Cowan, 1996).

La secreción de esta hormona es estimulada por diversas sustancias tales como: factor liberador de GH, adrenalina -y, por tanto, por situaciones de estrés en general-, levodopa, arginina, e insulina (Cowan, 1996). Por otra parte, su mecanismo de acción no es del todo conocido, si bien se sabe que los receptores de GH se hallan distribuidos en las membranas celulares de múltiples tejidos (cartilago, hígado, tejido adiposo, fibroblastos, linfocitos, etc) [Hughes y Friesen, 1985], en los cuales esta hormona estimularía los procesos de proliferación, diferenciación y crecimiento celulares y modularía la expresión genética (Cowan, 1996).

Efectos sobre el rendimiento deportivo

Existen muy pocos datos publicados acerca del potencial efecto ergogénico de la GH sobre el rendimiento deportivo, en parte porque la forma biosintética de esta hormona obtenida por ingeniería genética no ha estado disponible en el mercado farmacológico hasta la década de los ochenta, y por ello es difícil que los deportistas tuviesen acceso a esta droga en años anteriores. Así ningún estudio científico publicado hasta la fecha ha mostrado un aumento de la fuerza muscular o de la resistencia en humanos tras la administración de GH (Vanhelder y cols., 1984). Y, en todo caso, la evidencia de que esta hormona ejerce un efecto ergogénico significativo proviene del testimonio personal de deportistas que han sido tratados con ella, y que afirmarían que esta droga es especialmente efectiva eliminando el dolor articular que suelen producir las exigentes cargas de entrenamientos que han de soportar los deportistas de alto nivel (Fleck, 1993). No obstante, estudios realizados con animales de experimentación muestran como la administración de GH provoca un aumento y un descenso significativos de la masa de los tejidos muscular y graso, respectivamente (Beermann, 1990; Beerman y cols., 1990; Etherton y cols., 1993;

Prusa, 1989). Así, estos estudios con animales sugieren que la GH provoca cambios en la composición corporal obviamente deseables para la mayoría de los deportistas.

Efectos secundarios

La administración de altas dosis de GH después de la pubertad, una vez que se han cerrado los cartilagos de crecimiento, puede producir una situación clínica semejante al gigantismo o acromegalia. En este sentido, las fotografías de algunos deportistas de élite, de los que se rumorea que podrían haber utilizado GH para mejorar su rendimiento, podrían mostrar unos rasgos faciales similares a los de pacientes acromegálicos (Cowart, 1988).

Por otra parte, otros potenciales efectos secundarios de esta hormona podrían ser los siguientes: intolerancia a la glucosa y diabetes, hipogonadismo, hipertrofia cardíaca, hipertensión, y aumento de los niveles en sangre de colesterol y triglicéridos (Moller y cols., 1989).

Detección

Si bien la administración de esta droga a deportistas está prohibida por el C.O.I., no existe test alguno para detectar su posible utilización en el deporte. Además, parece muy difícil desarrollar un test para detectar su uso. En efecto, por una parte, la vida media de la GH administrada exógenamente es tan sólo de 20 a 30 min. Por otra parte, si bien la GH desarrollada originalmente por ingeniería genética poseía un aminoácido terminal -metionina- diferente del de la GH humana endógena, la forma biosintética disponible en la actualidad constituye una duplicación exacta de la GH humana (Cowan, 1996).

DOPAJE SANGUÍNEO Y ERITROPOYETINA

El *dopaje sanguíneo (eritrocitemia inducida o almacenamiento de sangre)* consiste en incrementar artificialmente el hematocrito (y la concentración de hemoglobina en sangre) bien transfundiendo glóbulos rojos -el método original-, bien administrando eritropoyetina recombinante humana (rhEPO) -la *versión actual* del dopaje sanguíneo-. La base fisiológica de este método de dopaje estaría en la idea de que, al incrementar el hematocrito sin aumentar por ello en exceso la viscosidad de la sangre, se podría mejorar la resistencia aeróbica -y el rendimiento en general- al aumentar el aporte de oxígeno a los músculos.

Dopaje sanguíneo con transfusiones

Historia

La sangre ha fascinado a los atletas desde hace largo tiempo. Por ejemplo, ya los antiguos gladiadores bebían la de los adversarios a los que derrotaban. La primera investigación con transfusiones sanguíneas se remonta a la Segunda Guerra Mundial, cuando los científicos norteamericanos estudiaron la adaptación a la hipoxia de los pilotos cuyos aviones bombardeaban Alemania. Los investigadores vieron ya como, al transfundirles 1 litro de sangre homóloga, el hematocrito de estos jóvenes pilotos llegaban hasta 55-58%, sin efectos adversos para su salud. Además, de estos estudios se derivó ya una conclusión con una aplicación clara para el rendimiento deportivo: al correr sobre un tapiz rodante, los pilotos "dopados" presentaban unas frecuencias cardíacas mucho menores a los de individuos control.

En los Juegos Olímpicos de la ciudad de Méjico en 1968, situada a 2.225 metros de altitud, prácticamente la totalidad de las pruebas de fondo en atletismo fueron dominadas por verdaderos nativos de las alturas como los keniatas o etíopes, atletas todos ellos nacidos y residentes durante toda su vida en la altiplanicie africana. Este hecho llevó a los profesionales del deporte a asumir que estos atletas se beneficiarían supuestamente de una significativa ventaja fisiológica al poseer altos valores de hematocrito, si bien los parámetros hemáticos de los atletas africanos vencedores en esas Olimpiadas son desconocidos.

Tras los Juegos Olímpicos de Méjico, comenzó a desarrollarse la investigación sobre dopaje sanguíneo y rendimiento deportivo. De tal modo que, Ekblom, y colaboradores, en un estudio no controlado pero pionero, demostraron como tanto el VO₂máx como el tiempo de resistencia a la fatiga durante un test máximo sobre tapiz rodante aumentaban hasta en un 9 y en un 23%, respectivamente, tras la infusión de glóbulos rojos autólogos. Así, muy pocos años más tarde, algunos deportistas -el equipo de ciclismo los Estados Unidos durante las Olimpiadas de 1984, por ejemplo- recibían ya transfusiones de sangre de

familiares o amigos con el objeto de mejorar su rendimiento. En efecto, algunos profesionales del deporte -médicos, entrenadores- asumen que el hematocrito "ideal" para deportistas de fondo (corredores, ciclistas, etc) se situaría alrededor del 50%, un valor por debajo de aquellos niveles que incrementarían el riesgo derivado de una excesiva viscosidad de la sangre.

El dopaje sanguíneo está prohibido por el C.O.I. desde 1986, si bien hasta la fecha este método considerado ilegal y no ético es indetectable.

Metodología

Con el fin de inducir una situación de eritrocitemia significativa por medio de dopaje sanguíneo con una transfusión autóloga, se suelen extraer del deportista entre 800 y 1000 ml de sangre total, por lo menos entre 9 y 10 semanas antes de la competición en cuestión (Burke, 1994). Los glóbulos rojos se separan del resto de la sangre por centrifugación de la misma y se almacenan a 4°C añadiéndoles anticoagulantes y sustancias preservativas para evitar su deterioro -el cual comienza a aparecer de todos modos de manera inexorable a partir de las 3 semanas si no se reinfunden antes estos glóbulos rojos- (Burke, 1994). Después, unos días antes de la competición, se vuelven a infundir los glóbulos rojos a la sangre del atleta la cual por aquel entonces habrá retornado ya a sus valores de hematocrito normales. De este modo, en principio se puede conseguir elevar su hematocrito a valores alrededor del 50% (Eichner, 1995).

Efectos sobre el rendimiento

De entre los diferentes estudios publicados tras el original de Ekblom de 1972, al menos algunos de ellos poseen un diseño lo suficientemente elaborado y controlado como para afirmar que el dopaje sanguíneo con glóbulos rojos autólogos y bien conservados mejora significativamente el rendimiento en deportes de resistencia, tanto en el laboratorio (Buick y cols., 1980; Spriet y cols., 1980; Robertson y cols., 1978, 1979; Von Rost y cols., 1975; Williams y cols., 1981) como en test de campo -por ejemplo, en natación (Von Rost y cols., 1975), o en carrera a pie (Brien y cols., 1987)-.

Parece claro por tanto que el dopaje sanguíneo mejoraría el rendimiento, debido al incremento que produce en la capacidad de la sangre de transportar oxígeno a los músculos en actividad. Así durante un ejercicio de alta intensidad, en un atleta de élite con un gasto cardíaco de 24 l/min un incremento en la concentración de hemoglobina en sangre de 2 g/dl (de 14 a 16 g/dl, por ejemplo) representaría 300 ml adicionales de oxígeno para los músculos durante cada minuto del citado ejercicio (Burke, 1994). Por otra parte, al incrementar el hematocrito, este método de dopaje permite que una mayor porción del volumen sanguíneo se derive a disipar calor corporal -ya que el volumen de sangre necesario para transportar la misma cantidad de oxígeno es menor-, con lo cual mejoraría también la capacidad termorreguladora durante el ejercicio (Sawka y cols., 1987). Por último, al incrementarse la concentración de hemoglobina, también mejora la capacidad *tampón* de la sangre (Burke, 1994).

Dopaje sanguíneo con Eritropoyetina (rhEPO)

La eritropoyetina (abreviada "EPO") es una hormona glucoproteica que se secreta principalmente por las células adyacentes a los túbulos proximales de ambos riñones (Wide y cols., 1995) como una cadena de 166 aminoácidos (Cowan, 1996; Wide y cols., 1995). Existen dos isoformas distinguibles de esta hormona, α y β , que difieren básicamente en su contenido en hidratos de carbono (31 y 24, respectivamente), si bien ambas presentan propiedades antigénicas y efectos biológicos similares (Cowan, 1996).

La eritropoyetina ejerce una acción específica sobre los receptores de las células madre de la eritropoyesis incrementando hasta en 30 veces su división para formar eritrocitos maduros (Cowan, 1996). Por otra parte, la secreción de eritropoyetina está determinada por la cantidad relativa de oxígeno en la sangre -así la hipoxia e hiperoxia estimulan y frenan su liberación a la sangre, respectivamente- No obstante, la eritropoyesis en general estaría regulada por las necesidades de oxígeno de las células en actividad. La concentración normal de eritropoyetina en suero es de 35 UI/L, si bien estos valores pueden estar considerablemente aumentados -en casos de anemia aplásica, por ejemplo, sus niveles circulantes pueden

llegar a 3000 UI/L, o disminuidos -en pacientes con insuficiencia renal crónica- (Cowan, 1996). Gracias a los progresos de la ingeniería genética, la eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) está disponible para uso hospitalario desde 1985, y desde entonces diversas empresas farmacológicas la producen (Jacobs y cols., 1985; Lin y cols., 1985). De este modo, desde hace varios años esta hormona se utiliza en el tratamiento de aquellos pacientes en los cuales la producción endógena de eritropoyetina está disminuida (Eschbach y cols., 1987). Así por ejemplo, la dosis necesaria para mantener el valor del hematocrito entre el 30 y el 36% en pacientes sometidos a diálisis renal sería de tres dosis semanales de 50 IU por kg de peso (Chocan, 1996).

Eritropoyetina y rendimiento deportivo

Ha sido demostrado que los efectos sobre el rendimiento de la administración de rhEPO a individuos sanos serían similares a los que se obtienen con el dopaje sanguíneo, ya que esta droga produciría un incremento significativo tanto en el contenido de hemoglobina en sangre -en un 45-50%, por ejemplo- como en el $V_{O2m\acute{a}x}$ -hasta en un 8%- durante una prueba máxima sobre un tapiz rodante (Berglund y Ekblom, 1991; Ekblom y Berglund, 1991). Por otra parte, una vez administrada, la rhEPO puede estimular la producción de nuevos glóbulos rojos durante 10 ó 15 días (Burke, 1994), y el número de estas células puede mantenerse elevado mucho tiempo después de cesar el tratamiento, pues la vida media de las mismas es de aproximadamente 107 días (Cowan, 1996).

Efectos secundarios

La rhEPO presenta una toxicidad mínima (se han realizado ensayos clínicos con dosis de hasta 500 UI por kg de peso), y no parece ser inmunogénica, si bien en algunos pacientes se ha observado una tendencia a padecer hipertensión (Cowan, 1996). En efecto, la administración repetida de esta droga podría incrementar la tensión arterial tanto por el aumento que produce en el hematocrito -la hemoglobina se une al óxido nítrico, un vasodilatador endógeno, inhibiendo su acción- como por el aumento que produce en las resistencias vasculares periféricas -al constreñir las arteriolas en el riñón y en otros tejidos- (Hoeldtke y cols., 1993). Así, la rhEPO podría acentuar también el aumento de la presión sistólica que se produce normalmente durante el ejercicio (Ekblom y Berglund, 1991).

Riesgos del abuso en deportistas

El riesgo de la utilización de rhEPO se derivaría fundamentalmente de la administración incontrolada (abuso) de la misma durante largos periodos de tiempo en individuos sanos, pues es posible que si un atleta obtenga mejoras en su rendimiento con pequeñas dosis, tienda a pensar que con dosis mayores, el beneficio sería aún mayor (Burke, 1994). Desde 1987 -fecha en que la rhEPO "llegó" a Europa- hasta 1990, al menos 18 ciclistas alemanes y belgas -profesionales o aficionados de alto nivel, de edades comprendidas entre 20 y 32 años murieron de modo súbito e inesperado -oficialmente, por diversas patologías cardíacas preexistentes- (Pena, 1991). Sin embargo, la prensa escrita afirmaba que algunas de estas muertes no se produjeron durante la competición en sí -como sería de esperar de existir algún tipo de patología cardíaca previa-, si no unos días después de la misma -cuando los corredores dormían o descansaban recostados-. A este respecto, es posible que en el caso de abuso de rhEPO, un deportista con un hematocrito del 55 o 60% antes de la competición, la finalizase con un hematocrito superior al 60% -a causa de la deshidratación y sudoración durante el evento deportivo, sobre todo en ambientes calurosos y húmedos-. De este modo, podría existir un cierto riesgo de padecer un accidente tromboembólico después de la competición, más aún teniendo en cuenta el efecto hipertensivo de esta sustancia (Eichner, 1995).

Detección y reglamentación vigente

Como parecía obvio que la rhEPO ejercería un efecto ergogénico significativo sobre el rendimiento deportivo, esta hormona fue incluida como sustancia dopante y prohibida por la Federación Internacional de Esquí en 1988, y dos años más tarde por el C.O.I. Sin embargo, actualmente (1996) no existe test confirmatorio alguno aprobado por el C.O.I. para detectar la posible utilización de rhEPO.

Parámetros sanguíneos. No es posible detectar casos de dopaje con rhEPO determinando simplemente concentraciones anormalmente altas de rhEPO en sangre utilizando técnicas inmunológicas, pues la vida media de la rhEPO administrada exógenamente es muy corta -de 4 a 6 horas cuando se administra por vía intravenosa- (Cowan, 1996). No obstante, algunos parámetros sanguíneos -parámetros indirectos- podrían sugerir la existencia de administración exógena de esta hormona, como por ejemplo un porcentaje aumentado de macrocitos hipocrómicos (Casoni y cols., 1993).

Detección en orina. Recientemente, se ha diseñado un método para detectar el dopaje con rhEPO basado en la realización de electroforesis en muestras de orina (Wide y cols., 1995). En efecto, si bien la rhEPO es prácticamente indetectable de la EPO endógena, la rhEPO posee en promedio un menor número de cargas negativas en su estructura, lo cual permitiría diferenciar una de otra en su movilidad en el espectro electroforético. Con este método, se podría detectar la administración de rhEPO -20 UI por kg de peso- hasta una semana antes del test -no antes-. Por ello, este nuevo test no sería útil en la competición en sí mas podría utilizarse para detección de dopaje en periodos de entrenamiento -en los llamados "controles por sorpresa"-, pues parece que esta droga ha de administrarse repetidamente durante semanas para obtener un incremento adecuado del recuento de eritrocitos (Ekblom y Berglund, 1991).

BIBLIOGRAFÍA

Alen, M., y Rahkila, P. Serum lipid in power athletes self-administering testosterone and anabolic steroids. *Int. J Sports Med.* 1985, 6, pp. 139-144.

Anselme, F., Collomp, K., Mercier, B., Ahmaidi, S., y Préfaut, C. Caffeine increases maximal anaerobic power and blood lactate concentration. *Eur. J Appl. Physiol.* 1992, 65, pp. 188-191.

Arce, J.C., y De Souza, M.J. Exercise and male factor infertility. *Sports Medicine* 1993, 15, pp. 146-168.

Arenas, J., Ricoy, J.R., Encinas, A.R., et al. Carnitine in muscle, sérum, and urine of nonprofessional athletes: effects of physical exercise, training, and L-carnitine administration. *Múscle Nerve* 1991, 14, pp. 598-604.

Balsom, P.D., Ekblom, B., Soderlund, K., Sjodin, B., y Hultman, E. Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise. *Scand. J Med. Sci. Sports.* 1993, 3, pp. 143-149.

Berglund, B., y Ekblom B. Effect of recombinant human erythropoietin administration on blood pressure and some hematological parameters in healthy males. *Int. J Sports Med.* 1991, 22, pp. 125-130.

Bain, J., Rachiis, V., Robert, E., y Khait, Z. The combined use of oral medroxyprogesterone acetate and methyltestosterone in a male contraceptive trial programme. *Contraception* 1980, 21, pp. 365-379.

Balsom, P.D., Harridge, S.D.R., Soderlund, K., Sjodin, B., y Ekblom B. Creatine supplementation per se does not enhance endurance exercise performance. *Acta Physiol. Scand.* 1993, 149, pp. 521-523.

Beerman, D.H. *Implications of biotechnologies for control of mean animal growth.* Reciprocal Meat Conference Proceedings, 1990, 43, pp. 87-96.

Beerman, D.H., Fishell, V.Y., Roneker, K., Boyd, R.D., y Souza, L. Dose-response relationships between porcine somatotropin muscle composition, muscle fiber characteristics and pork quality. *Animal Science* 1990, 68, pp. 2690-2697.

Berthou, F., Ffinois, J.P., Ratanasavanh, D., Beaune, P., Riche, C., y Guillouzo, A. Evidence for the involvement of several cytochromes *P-450* in the first steps of caffeine metabolism by human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 1991, 19, pp. 561-567.

Bouissou, P., Defer, G., Guezennec, C., Estrade, P., y Serrurier, B. Metabolic and blood catecholamine responses to exercise during alkalosis. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1988, 20, pp. 2282-2283.

Brevetti, G., Chiariello, M., Ferulano, G., Policicchio, A., Nevola, E., Rossini, A., Attisano, T., Ambrosio, G., Siliprandi, N., y Angelini, C. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: a double-blind, cross-over study. *Circulation.* 1988, 77, pp. 767-773.

Bucci, L.R. Nutritional ergogenic aids. *Nutrition in Exercise and Sport*, J.F. Hickson y I. Wolinsky (Eds.), Boca Raton, FL CRC Press, 1989, pp. 107-184.

Buick, F., Gledhill N., Froese, A., Spriet, L., y Meyers, E. Effect of induced erythrocythemia on aerobic work capacity. *J Appl. Physiol.* 1980, 48, pp. 636-642.

Burke, E.R. Performance enhancement: blood doping, erythropoietin and steroids. En: *Sports and Exercise Medicine*. Wood, S.C., y Roach, R.C. (Eds.). Marcel Dekker Inc., New-York, 1994, pp. 141-148

Bjoe, O. Doping. *Bull. Health Org. League Nations* 1939, 8, pp. 439-469.

Burks, T.F. Drug use in athletics. *Fed. Proc.* 1981, 40, p. 2680.

Cameron, J.M. Pharmacological physiology of Swimming En: *Medicine and Science in Aquatic Sports*. Miyashita, M., Mutoh, Y., y Richardson, A.B. (Eds.). Medicine and Sport Science (Hebbelinck, M., y Shephard, R.L., Eds.), Karger, 39, pp. 1-7.

Casoni I., Ricci G., Ballarin, E., et al. Hematological indices of erythropoietin administration in athletes. *Int. J Sports Med.* 1993, 14, pp. 307-311.

Cerretelli, P., y Marconi, C. L-Carnitine Supplementation in Humans. The effects on physical performance. *Int. J Sports Med.* 1990, 11, pp. 1- 14.

Cho, S., Chung, D., Park, S., y Choi, I. The effect of induced metabolic alkalosis with sodium bicarbonate on racing-time, maximal oxygen uptake and anaerobic lactate threshold in competitive cyclists. *Korean J Sport Sci.* 1990, 2, pp. 71-84.

Choi, P.Y.L., Parrot, A.C., Cowan, D. High-dose anabolic steroids in strength athletes: effects upon hostility and aggression. *Human Psychopharmacology* 1990, 5, pp. 349-356.

Clarkson, P.M. Nutritional Ergogenic Aids: Caffeine. *Int. J Sport Nutr.* 1993, pp. 103-111.

Collomp K., Ahmaidi S., Audran, M., Chanal J-L., y Préfaut, C. Effects of caffeine ingestion on performance and anaerobic metabolism during the Wingate test. *Int. J Sports Med.*, 1991, 12, pp. 439-443.

Collomp, K., Ahmaidi, S., Chatard, J.C., Audran, M., y Préfaut, C. Benefits of caffeine ingestion on sprint performance in trained and untrained swimmers. *Eur. J Appl. Physiol*, 1992, 64, pp. 377-380.

Conlee, R.K. Amphetamine, caffeine, and cocaine. *Ergogenics: Enhancement of Performance in Exercise and Sport*, D.R. Lamb y M.H. Williams (Eds.), Dubuque, IA: Brown & Benchmark, 1991, pp. 285-325.

Costa D.L., D~, G.P., y Fink, W.J. Effects of caffeine ingestion during prolonged running. *Med. Sci. Sport Exerc.* 1978, 10, pp. 155-158.

Costill, D.L., Verstappen, H., Kuipers, H., Janssen, E., y Fink, W. Acid-base balance during repeated bouts of exercise: Influence of HC03- *Int, J Sports. Med.* 1984, 5, pp. 228-23 1.

Cowan, D.A. Drug Abuse. *Oxford Textbook of Sports Medicine*. Harries, M., Williams, C., Stanish, W.D., y Micheli, L.J. (Ed.). Oxford University Press, Oxford, 1996, pp. 314-329.

Cowart, V.S. Human growth hormone: The latest ergogenic aid? *The Physician and Sportsmedicine* 1988, 16, pp. 175-178.

Craig, JK, Peters, R.L., y Edrnson, H.A. *Atlas of tumor pathology*. Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, second series, Fascículo 26: Turnors of the liver and intrahepatic bile ducts 1989, pp. 36-41.

Cumming, D.C., Wheeler, G.D., y McColl, E.M. The effects of exercise on male reproductive function in men. *Sports Medicine* 1989, 7, pp. 1- 17.

Decombaz, J., Deriaz, O., Acheson, K., Grnuender, B., y Jequier, E. Effect of L-carnitine on submaximal exercise metabolism after depletion of muscle glycogen. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1993, 25, pp. 733-740.

Donike, M., Bárwald, K.R., Klosterman, K., Schánzer, W., y Zimmerman, J. The detection of exogenous testosterone. En: *Sport: Leistung und Gesundheit*. Heck, H., Hollman, W., y Liesen, H. (Eds.). Köln Deutscher ArtzeVerlag 1983, 293-300.

Dragan, G.J., Vasiliu, A., Georgescu, E., y Dumas, I. Studies concerning chronic and acute effects of L-carnitine on some biological parameters in elite athletes. *Rev. Roum. Mórphol. Embryol. Physiol. Physiologie.* 1987, 24, pp. 23-28.

Dyment, P.G. Drugs and the adolescent athlete. *Pediatr. Ann.* 1984, 13, p. 602.

Earnest, C.P., Snell P.G., Mitchell, T.L., Rodríguez, R., y Almada, A.L. Effect of creatine monohydrate on peak anaerobic power, capacity and fatigue index. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1994, 26, pp.S39.

Eclache, J.P., Quard, S., Carrier, H., Berthillier G., Marnot, B., y Eisenbergerd, D. Effects d'une adjonction de carnitine au régime alimentaire sur rexercise intense et prolonge. *Place de l'alimentation dans la préparation biologique a la competition. Comptes Rendus du Colloque de St. Etienne.Lacour, J.R.* (Ed). 1979, pp. 163-172.

Eichner, E.R. Blood doping and performance. En: *Current Therapy in Sports Medicine*, 3rd Edition. Torg, J.S., y Shephard, R.J. (Eds.). Mosby, Madrid, 1995, pp. 600-603.

Eklblom B., y Berglund, B. Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power in man. *Scand. J Med. Sci. Sports* 1991, 11, pp 88-93.

Erickson, M.A., Schwarzkoﬀ, R.L, y McKenzie, R.D. Effects of caffeine, fructose, and glucose ingestion on muscle glycogen utilization during exercise. *Med. Séi. Sports Exerc.* 1987, 19, pp. 579-583.

Eschbach, J.W., Egrie, J.C., Downing, M.R., Brownie, J.K., y Adarnson, J.M. Correction of endstage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of combined phase 1 and II clinical trial. *N. Eng. J Med.* 1987, 316, pp. 73-78.

Etherton, T.D., Kris-Etherton, P.M., y Mills, E.W. Recombinant bovine and porcine somatotropin: safety and benefits of those biotechnologies. *Dietetic Association*, 1993, 93, pp. 177-180.

Ferrari, R., Cucchini F., y Visioli, O. The metabolic effects of L-carnitine in angina pectoris. *Int. J Cardiol.* 1984, 5, pp. 213-216.

Ferretti, G., Gussoni, M., Di Prampero, P.E., y Cerretelli, P. Effects of exercise on maximal instantaneous muscular power of humans. *Eur. J Appl. Physiol.* 1987, 62, pp. 2288-2294.

Fleck, S.J. *Esteroides anabolizantes y hormona del crecimiento. II Jornadas Internacionales de Fisiología del Ejercicio*, Madrid, 1993.

Folts, J.D., Shug, A., Koke, J.R., y Bittar, N. Protection of the ischemic dog myocardium by L-carnitine. *Am. J Cardiol.* 1978, 41, pp. 1209-1214.

Friedl, K.E., Hannan, C.T. Jr., Jones, R.E., y Plymate, S.R. High density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. *Metab.* 1990, 39, pp. 69-74.

Fritz, I.B. Carnitine and its role in fatty acid metabolism. *Adv. Lipid Res.* 1963, 1, pp. 285-334.

Gao, J., Costa D.L., Horswill, C., y Park, S. Sodium bicarbonate ingestion improves performance in interval swimming. *Eur. J Appl. Physiol.* 1988, 58, pp. 171-174.

Goforth, H., Campbell, N., Hodgdon, J., y Susec, A. Hematologic parameters of trained distance runners following induced erythrocythemia. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982, 14, p. 174.

Goldlinch, J., McNaughton, L., y Davies, P. Induced metabolic alkalosis and its effects on 400-m racing time. *Eur. J Appl. Physiol.* 1988, 57, pp. 45-48.

Gorostiaga, E.M., Maurer, C.A., y Eclache, J.P. Decrease in respiratory quotient during exercise following L-carnitine supplementation. *Int. J Sports Med.* 1989, 10, pp. 169-174.

Graham, T., Rush, y Van Soeren, M.H. Caffeine and exercise. *Can. J Appl Physiol.* 1994, 19, pp. 131-138.

Graham, T.E., Sathasivam, P., y MacNaughton, K.W. Influence of cold, exercise and caffeine on catecholamines and metabolism in man. *J Appl Physiol* 1991, 70, pp. 2052-2058.

Graham, T.E., y Spriet, L.L. Performance and metabolic responses to a high caffeine dose during prolonged exercise. *J Appl. Physiol.* 1991, 71, pp. 2292-2298.

Greenhaff, P.L., Bodin, K., Soderlund, K., y Hultman, E. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am. J Physiol.* 1994, 266, pp. E725-E730.

Greenhaff, P.L., Casey, A., Short, A.H., Harris, R.C., Soderlund, K. y Hultman E. Influence of oral creatine supplementation on muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. *Clin. Sci.* 1993, 84, pp. 565-571.

Greig, C., Finch, K.M., Jones, D.A., Cooper, M., Sargeant, A.J., y Forte, C.A. The effect of oral

supplementation with L-carnitine on maximum and submaximum exercise capacity. *Eur. J Appl. Physiol.* 1987, 56, pp. 457-460.

Harris, R.C., Viru, M., Greeff P.L., y Hulshof E. The effect of oral creatine supplementation on running performance during maximal short term exercise in man. *J Physiol.* 1993, 467, pp. 74P.

Haupt, H.A., y Rovere, G.D. Anabolic steroids: a review of the literature. *Am. J Sports Med.* 1984, 12, pp. 469-484.

Heinonen, O.J., Takala, J., y Kvist, M.H. Effect of carnitine loading on long-chain fatty acid oxidation, maximal exercise capacity, and nitrogen balance. *Eur. J Appl. Physiol.* 1992, 65, pp. 13-17.

Heymsfield, S.B., Arteaga, C., McManus, C., Smith, J., y Moffitt, S. Measurement of muscle mass in humans. *Am. J Clin. Nutr.* 1983, 37, pp. 478-494.

Hickson, R.C., Ball, K-L., Falduo, M.T. Adverse effects of anabolic steroids. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experiments* 1989, 4, pp. 254-271.

Hoeldtke, R.D., y Streeten, D.H.P. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N. Engl. J Med.* 1993, 329, pp. 611-615.

Horswill, C., Costa DI., Fink, W., Flynn, M., Kirwan, J., Nfitchell, J., y Hournard, J. Influence of sodium bicarbonate on sprint performance: Relationship to dosage. *Med Sci. Sports Exerc.* 1988, 20, pp. 566-569.

Hughes, J.P., y Friesen, H.G. The nature and regulation of the receptors for pituitary growth hormone. *Annual Review of Physiology* 1985, 47, pp. 483-489.

Hurley, B.F., Seals, D.R., Hagberg, J.M., Goldberg, A.C., Ostrove, S.M., Holloszy, J.O., Wiest, W.G., y Goldberg, A.P. High-density-lipoprotein cholesterol in bodybuilders vs. Powerlifters: Negative effects of androgen use. *JAMA* 1984, 252, pp. 507-513.

Jacobs, Y., Shoemaker, C., Rudersdorf, R., et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985, 313, pp. 7580-7584.

Johnsen, S.G., Kainpman, J.P., Bennett, E.P., y Jorgensen, F.S. Enzyme induction by oral testosterone. *Clin. Pharmacol Therap.* 1976, 20, pp. 233-237.

Jones, N., Sutton, J., Taylor, R., y Toews, C. Effect of pH on cardiorespiratory and metabolic responses to exercise. *J Appl Physiol* 1977, 43, pp. 959-964.

Kicman, A.T., Brooks, R.V., Collyer, S.C., Cowan, D.A., Nanjee, M.N., Southan, G.J., y Wheeler, M.J. Criteria to indicate testosterone administration. *Br. J Sports Med.* 1990, 24, pp. 253-264.

Kiraly, C.L. Androgenic-anabolic steroid effects on serum and skin surface lipids, on red cells, and on liver enzymes. *Int. J Sports Med.* 1988, 9, pp. 249-252.

Knapik, J.J., Jones, B.H., Toner, M.M., Daniels, W.L., y Evans, W.J. Influence of caffeine on serum substrate changes during running in trained and untrained individuals. *Biochemistry of Exercise*, H.G. Knuttgen, J.A. Vogel, y J. Poortmans (Eds.), Champaign, IL: Human Kinetics, 1983, pp. 514-519.

Kosolcharoen, P., Nappi, J., Peduzzi, P., Shug, A.L., Patel, A.X., Filipek, T., y Thorsen, J.H.

Improved exercise tolerance after administration of carnitine. *Curr. Ther. Res.* 1981, 30, pp. 753-764.

Kowalchuk, J., Maltais, S., Yamaji, K., y Hughson, R. The effect of citrate loading on exercise performance. *Eur. J Appl. Physiol.* 1989, 58, pp. 858-864.

Lamb, D.R. Abuse of anabolic steroids in sport. *Sports Séi.* 1989, 2, pp. 1-4.

Lawrence, L., Kline, K., Mifier-Graber, P., Siegel, A., Kurcz, E., Fisher, M., y Bump, K. Effect of sodium bicarbonate on racing Standardbreds. *J Anim. Sci.* 1990, 68, pp. 673-677.

Lin, F.K., Suggs, S., Lin, C.H., et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. US.A.*, 1985, 82, pp. 7580-7584.

Lombard, J. The efficacy and mechanisms of action of anabolic steroids. En: *Anabolic Steroids in Sport and Exercise*. Yesalis, C.E. (Eds.). Human Kinetic Publishers, Champaign, IL, 1993.

Marconi C., Sassi G., Carpinelli A., y Cerretelli, P. Effects of L-carnitine loading on aerobic and anaerobic performance of endurance athletes. *Eur. J Appl. Physiol.* 1985, 54, pp. 131-135.

Matsumoto, A.M. Effects of chronic testosterone administration in normal men: Safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sperm reproduction *J Clin. Endocrinol Metab.*, 1990, 70, pp. 282-287.

Maughan, R.J. Creatine Supplementation and Exercise Performance. *Int. J Sport Nutrition* 1995, 3, pp. 94-101.

McArdle, W.D., Katch, FI, y Katch, V.L (Eds.). Special aids to performance and conditioning. En: *Exercise Physiology. Energy, Nutrition, and Human Performance* (3ª Edición). Lea & Febiger, Filadelfia/Londres, 1991, p. 497.

McCartney, N., Heigenhauser, G., y Jones, N. Effects of pH on maximal power output and fatigue during short-term dynamic exercise. *J Appl. Physiol.* 1983, 55, pp. 225-229.

Meer, J. Drugs and sports. En: *The Encyclopedic of Psychoactive Drugs*. New York, Chelsea House, 1987, p. 19.

Mitchell, T., Abraham G., Wing, S., Magder, S., Cosio, M., Deschamps, A., y Marlist, E. Intravenous bicarbonate and sodium chloride both prolong endurance during intense cycle ergometer exercise. *Am. J Med. Sci.* 1990, 300, pp. 88-97.

Moller, A., Rasinussen, L.M., Theusen, L., y Christiansen, J.S. Impact of human GH on plasma lipoprotein concentrations. *Horm. Metab. Respir.* 1989, 21, pp. 207-209.

Natali, A., Santoro, D., Brandi, L.S., et al. Effects of acute hypercarnitinemia during increased fatty substrate oxidation in man. *Metabolism.* 1993, 42, pp. 594-600.

Negrao, C.E., Jr. L.L., Schauer, J.E., Nagle, F.L, y Lardy, H.A. Carnitine supplementation and depletion: tissue carnitines and enzymes in fatty acid oxidation. *J Appl. Physiol.* 1987, 63, pp. 315-321.

Oyno-Enguella, S., Freund, H., Ott, C., et al. Prolonged submaximal exercise and L-carnitine in humans. *Eur. J Appl. Physiol.* 1988, 58, pp. 53-61.

Palacios, A., McClure, R.D., Campfield, A., y Swerdloff, R.S. Effect of testosterone enanthate on testis size. *J Urol* 1981, 126, pp. 46-48.

Parry-Billings, M., y MacLaren, D. The effect of sodium bicarbonate and sodium citrate ingestion on anaerobic power during intermittent exercise. *Eur. J Appl Physiol* 1986, 55, pp. 524-529.

Pecking, A., Lejolly, J.M., y Najean, Y. Hepatic toxicity of androgen therapy in aplastic anemia. *Nouvelle Revue Francaise d'Hématologie* 1980, 22, pp. 257-265.

Pena, N. Lethal injection. *Bycycling* 1991, Abril, pp. 80-81.

Powers, S.K., Martin, D., Cicale, M., Collop, N., Huang, D., y Criswell, D. Exercise-induced hypoxemia in athletes: role of inadequate hyperventilation. *Eur. J Appl. Physiol.* 1992, 65, pp. 37-43.

Prusa, LG. Nutritional and sensory characteristics of pork from pigs administered somatotropin. En: *Biotechnology for Control of Growth and Produce Quality in Swine. Implications and Acceptability*. Van der W4 P., Nieuwhof G., y Polítiek, R.D. (Eds.). Wageningen Netherlands: Pudoc Wageningen, 1989, pp. 183-189.

Puffer, J. The use of drugs in swimming. *Clin. Sports Med.* 1986, 5, p. 77.

Robertson, R., Gilcher, R., Metz, K., Bahnson, H., Allison, T., Rriner, G., Abbott, A., y Becker, R. Effect of red blood cell reinfusion on physical working capacity and perceived exertion at normal and reduced oxygen pressure. *Med Sci Sports Exerc* 1978, 10, p. 49.

Robertson, R., Gilcher, R., Metz, K., Casperson, C., Abbott, A., Affison, T., Rriner, G., Werner, Y., Zelícoj S., y Krause, J. Central circulation and work capacity after red blood cell reinfusion under normoxia and hypoxia in women. *Med Sci Sports Exerc* 1979, 11, p. 98.

Ryan, A.J. Athletics. *Bandbook of Experimental Pharmacology*. 1976, 43, pp. 525-534 y 723-725.

Sasaki H., Maeda, J., Usui S., e Ishiko, T. Effect of caffeine ingestion on performance of prolonged strenuous running. *Int. J Sports Med.* 1987, 8, pp. 261-265.

Sawka, M.N., Dennis, R.C., González, R.R., et al. Influence of polycythemia on blood volume and thermoregulation during exercise-heat stress. *J. Appl. Physiol.* 1987, 62, pp. 912-918.

Scott, M.J. Jr, y Scott, NU. m Dermatologists and anabolic-androgenic drug abuse. *Cutis* 1989, 44, pp. 30-35.

Siliprandi, N., Di Lisa, F., Pieralisa, G., Ripari, P., Maccari, F., Menabo, R., Giamberardino, M.A., y Veccheit, L. Metabolic changes induced by maximal exercise in human subjects following L-carnitine administration. *Biochem. Biophys. Acta.* 1990, 1034, pp. 17-21.

Simmons, R., y Hardt, A. The effect of alkali ingestion on the performance of trained swimmers. *J Sports Med.* 1973, 13, pp. 159-163.

Soderlund, K., Balsorn, P.D., y Ekblom, B. Creatine supplementation and high intensity exercise: Influence on performance and muscle metabolism. *Clin. Sci.* 1994, 87(Suppl.), pp. 120-121.

Soop, M., Bjorkman, O., Cederblad, G., Hagenfeldt, L., y Wahren, J. Influence of carnitine

supplementation on muscle substrate and carnitine metabolism. during exercise. *J Appl. Physiol.* 1988, 64, pp. 2394-2399.

Southan, G.J., Brooks, R.V., Cowan, D.A., Kicman, A.T., Unnadkat, N., y Walker, C.J. Possible indices for the detection of the administration of dihydrotestosterone in athletes. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992, 42, pp. 87-94.

Spriet, L., Gledhill, N., Froese, A., Wilkes, D., y Meyers, E. The effect of induced erythrocythemia on central circulation and oxygen transport during maximal exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1980, 12, pp. 122-123.

Spriet, L.L., MacLean, D.A., Dyck, D.J., Hultman, E., Caderbiad, G., y Graham, T.E. Caffeine ingestion and muscle metabolism during prolonged exercise in humans. *Am. J. Physiol.* 1992, 262, pp. E891-E898.

Stewart-Bentley, M., Odell, W., y Horton, R. The feed-back control of luteinizing hormone in normal adult men. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1974, 38, pp. 545-553.

Sutton, J., Jones, N., y Toews, C. Effect of pH on muscle glycolysis during exercise. *Clin. Séi.* 1981, 61, pp. 331-338.

Swerdloff, R.S., Palacios, A., McClure, R.D., Campfield, L.A., y Brosman, S.A. Male contraception: Clinical assessment of chronic administration of testosterone enanthate. *Int. J Androl.* 1978, 2, pp. 731-747.

Tarnopolsky, M.A., Atkinson, S.A., MacDougall, J.D., Sale, D.J., y Sutton, J.R. Physiological responses to caffeine during endurance running in habitual caffeine users. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1989, 21, pp. 418-424.

Taylor, W. *Anabolic Steroids and the Athlete.* McFarland and Co., Londres, 1982.

Trappe, S.W., Costa D.L., Goodpaster, B., Vukovich, M.D., y Fink, W.J. The effects of L-carnitine supplementation on performance during interval swimming. *Int. J Sports Med.* 1994, 15, pp. 181-185.

Tricker, R., O'Neill, M., y Cook, D. The incidence of anabolic steroid use among competitive bodybuilders. *J Drug Education* 1989, 19, pp. 313-325.

Van Handel, P. Caffeine. *Ergogenics Aids in Sport*, M.H. Williams (Ed.), Champaign, IL: Human Kinetics, 1983, pp. 128-163.

Van Helder, W.P., Kofman, E., y Tremblay, M.S. Anabolic steroids in sport. *Can. J Sport Sé.* 1991, 16, pp. 248-257.

Vanhelder, W.P., Radomski, M.W., y Goode, R.C. Growth hormone responses during intermittent weight lifting exercise in men. *Eur. J Appl. Physiol.* 1984, 53, pp. 31-34.

Vukovich, M.D., Costa D.L., y Fink W.J. Carnitine supplementation: effect on muscle carnitine and glycogen content during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1994, 26, pp. 1122-1129.

Walker, J.B. Creatine biosynthesis, regulation and function. *Adv. Enzymol.* 1979, 50, pp. 117-142.

Wefis, C.L., Schrader, T.A., Stem, J.R., y Krahenbuhl, S. Physiological responses to a 10 mile run under three fluid replacement treatments. *Med. Sci. Spots Exerc.* 1985, 17, pp. 364-369.

Wide, L., Bengtsson, C., Berglund, B., y Ekblom, B. Detection in blood and urine of recombinant erythropoietin administered to healthy men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1995, 27, pp. 1569-1577.

Wficox, A-R- Caffeine and endurance performance. *Sports Science Exchange, Gatorade Sports Science Institute* (Ed.), 1990, 3(26), Mayo.

Wiles, J.D., Bird, S.R., Hopkins, J., y Riley, M. Effect of caffeinated coffee on running speed, respiratory factors, blood lactate and perceived exertion during 1500m, tieadniff running. *Br. J Spot Med.* 1992, 26, pp. 116-120.

Wilkes, D., Gledhill, N., y Smyth R. Effect of acute induced metabolic alkalosis on 800-m racing time. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1983, 15, pp. 277-20.

Wilson, J.D. Androgen abuse by athletes. *Endocrine Reviews* 1988, 9, pp. 181-199.

Winearls, C.G., Oliver, D.O., Pippard, M.J., Reid, C., Downing, M.R., y Cotes, P.M. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986, 2, 1175-1178.

Wyss, V., Ganzit, G.P., y Rienzi, A. Effects of L-carnitine administration on VO₂max and the aerobic-anaerobic thershold in normoxia and acute hypoxia. *Eur. J Appl Physiol* 1990, 60, pp. 1-6.