



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EFECTO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL RENDIMIENTO DEPORTIVO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Carmen Poveda González

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López y Ricardo Nalda Molina

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 ¿QUÉ ES EL DOPAJE?	5
2.2 EVOLUCIÓN DEL DOPAJE	5
2.3 SANCIONES POR DOPAJE	6
2.4 DOPAJE Y SALUD	7
2.5 RESPONSABILIDAD DEL PROFESIONAL SANITARIO EN EL DOPAJE	7
2.6 DOPAJE CON HORMONA DE CRECIMIENTO	8
2.7 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO	9
2.8 INDICACIONES DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO	9
3. OBJETIVO	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS	11
6. DISCUSIÓN	15
7. CONCLUSIONES	21
8. BIBLIOGRAFÍA	22



1. RESUMEN

El dopaje con Hormona de Crecimiento es muy popular en el ámbito deportivo a nivel profesional. No hay evidencia científica sobre sus efectos beneficiosos en el rendimiento deportivo, aunque los atletas suelen usar Hormona de Crecimiento debido a sus potentes acciones anabólicas y lipolíticas y por su difícil detección en los controles antidopaje ya que salen negativos habiéndose dopado y obteniendo un mayor rendimiento. El objetivo de este estudio es estudiar el efecto de la Hormona de Crecimiento en la mejora del rendimiento deportivo. La metodología utilizada ha sido una revisión sistemática de 9 publicaciones científicas, cuya búsqueda se ejecutó en la base de datos PubMed/MEDLINE con los siguientes términos: Doping in Sports, Athletic Performance, Performance-enhancing substances, Substance Abuse Detection, Athletes y Human Growth Hormone. Debido al potencial riesgo en la salud que conlleva abusar de la Hormona de Crecimiento, ésta se incluyó como sustancia prohibida en la Agencia Mundial Antidopaje tanto dentro como fuera de los periodos de competición, por eso es muy importante conocer los efectos que provoca en los deportistas cuando se administra en dosis suprafisiológicas. Algunos autores confirman un aumento en el rendimiento deportivo, pero otros niegan que su uso provoque beneficio. Hay mucha controversia ya que los Ensayos Clínicos Aleatorizados realizados sobre la Hormona de Crecimiento no son del todo concluyentes porque en el ámbito deportivo un beneficio del 1% podría dar lugar a que el deportista consiguiera su objetivo, sin embargo, los Ensayos Clínicos muestran diferencias del 20%. En cuanto a su detección, se podría fortalecer la prueba antidopaje con la medición de los niveles de los biomarcadores VDBP, IGF1 y P-III-NP, esta prueba sería la más adecuada por su amplio tiempo de detección. Se necesitaría una investigación más profunda acerca de este tema para poder saber con seguridad el efecto beneficioso que provoca esta hormona.

PALABRAS CLAVE: Hormona de crecimiento, Dopaje en el deporte, Atletas, Detección del abuso de sustancias.

ABSTRACT

Doping with Growth Hormone is very popular in the professional sports field. There is no scientific evidence about its beneficial effects on sports performance, although athletes often use Growth Hormone due to its powerful anabolic and lipolytic actions and because of its difficult detection in anti-doping controls, since they come out negative having doping and obtaining a higher performance. The objective of this study is to study the effect of Growth Hormone in improving sports performance. The methodology used was a systematic review of 9 scientific publications, whose search was carried out in PubMed/MEDLINE database with the following terms: Doping in Sports, Athletic Performance, Performance-enhancing substances, Substance Abuse Detection, Athletes and Human Growth Hormone. Due to the potential health risk of abusing Growth Hormone, it was included as a prohibited substance in the World Anti-Doping Agency both inside and outside of competition periods, so it is very important to know the effects it causes on athletes when administered in supraphysiological doses. Some authors confirm an increase in sports performance, but others deny that its use causes benefit. There is a lot of controversy because the Randomized Clinical Trials conducted on Growth Hormone are not entirely conclusive because in the sports field a benefit of 1% could result in the athlete achieving his goal, however, the Clinical Trials show differences of 20%. Regarding its detection, the anti-doping test could be strengthened by measuring the levels of the VDBP, IGF1 and P-III-NP biomarkers, this test would be the most appropriate due to its long detection time. Further research on this topic would be necessary to know for sure the beneficial effect of this hormone.

KEY WORDS: Growth hormone, Doping in sport, Athletes, Substance abuse detection.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 ¿Qué es el dopaje?

El dopaje es el uso de sustancias para aumentar el rendimiento deportivo y con ello la mejora de la resistencia o fuerza y la disminución de la fatiga para una rápida recuperación deportiva. Las sustancias dopantes pueden ser ajenas a nuestro organismo o sustancias que produce nuestro cuerpo administradas en cantidades superiores a las producidas naturalmente. El único objetivo del dopaje es el aumento del rendimiento del deportista, por eso, existe una Agencia Mundial Antidopaje (AMA¹) la cual prohíbe la administración de estas sustancias para que así en el deporte haya un juego limpio y se eviten engaños por parte de los deportistas. No sólo se considera dopaje la administración de sustancias prohibidas en el organismo, también podemos considerar como dopaje el no aceptar por parte del deportista a realizar un control antidopaje, así como mentir acerca de su localización, ya que estos controles antidopajes se pueden realizar tanto dentro como fuera del periodo de competición y son realizados sin un aviso previo. La manipulación de las muestras o ayudar a que otros deportistas cometan estas infracciones también son reconocidos como dopaje, por tanto, todas las acciones implicadas en la ocultación de sustancias prohibidas, así como su falseamiento son penalizadas². Las personas que realizan los controles son Agentes de Control Antidopaje que están certificados para realizarlos. Mayoritariamente toman muestras de orina, aunque en algunos casos, también se toman muestras de sangre para después realizar su análisis en los laboratorios autorizados ya que hay sustancias que pueden ser halladas meses después y en cantidades pequeñas³.

2.2 Evolución del dopaje

El dopaje es un fenómeno muy antiguo que está unido estrechamente con el deporte de competición. La competitividad entre los deportistas ha existido a lo largo de toda la historia, por lo que el dopaje también ha estado presente siempre en el ámbito deportivo. Se creyeron dos épocas (la Grecia clásica y la Inglaterra victoriana) en las cuales la victoria no era el fin de los deportistas, si no que consideraban como importante participar y divertirse y cuya victoria era

alcanzar un excelente nivel físico. Recientes estudios historiográficos desmintieron esta idea, con lo que podemos decir que el dopaje siempre ha sido una estrategia deportiva.

En la Grecia clásica, utilizaban la dieta, el entrenamiento y algunos productos naturales para aumentar su rendimiento físico.

La época del dopaje químico está diferenciada en dos etapas: la primera etapa esta formada por sustancias simples como cocaína, heroína, cafeína y alcohol las cuales eran administradas en puntos clave durante la competición, por su rápido efecto; en la segunda etapa encontramos anfetaminas, anabolizantes y dopaje sanguíneo. La efectividad de estas sustancias es mucho mayor pero su peligrosidad y efecto también aumentan. Fue a partir de los años 60, cuando el uso masivo de anabolizantes empezó a mostrar efectos catastróficos sobre la salud de los deportistas y empezaron a tomarse medidas respecto a estas prácticas. Fue el Comité Olímpico Internacional (COI) quien estableció medidas para *“proteger la salud de los deportistas, el respeto por la ética deportiva y médica, y la igualdad entre competidores”*.

En la actualidad, estamos entrando en otra época del dopaje gracias al avance de la ciencia, que utiliza la biotecnología para mejorar o modificar el genoma humano, así como el estado cognitivo y emocional⁴.

2.3 Sanciones por dopaje

Los deportistas que decidan doparse tendrán sanciones económicas y legales y en algunos casos podrán ser incapacitados para competir, ya que en los últimos años los casos de dopaje han tenido mucha relevancia social. Se ha decidido aplicar el Código Penal a los deportistas que lo realicen con el fin de proteger su salud⁵.

- Se sancionará con 2 años de suspensión de licencia y multa de 3.001 a 12.000 euros cuando se detecte el consumo o presencia de sustancias prohibidas en las muestras del deportista y la utilización de métodos prohibidos, al igual que la posesión tanto del deportista como de su entorno de estas sustancias (tanto dentro como fuera del periodo de competición); también la comercialización de productos que contengan

sustancias prohibidas. Si se demuestra que la infracción fue intencionada el periodo de suspensión se ampliará a 4 años.

- Se sancionará con 4 años de suspensión de licencia y multa de 12.001 a 40.000 euros a los deportistas que eviten o incumplan los controles antidopajes y el falseamiento u obstaculización de los procedimientos de estos controles. Y un periodo de entre 2-4 años a aquellos que ayuden o encubran cualquier colaboración de infracción de las normas antidopaje. Un periodo de 2 años por el incumplimiento de la información sobre la localización y sobre los tratamientos médicos.
- Se sancionará con un periodo de entre 4 años e inhabilitación definitiva y multa de 40.001 a 100.000 euros a los deportistas que faciliten y ofrezcan el tráfico de sustancias y métodos prohibidos.

Estas infracciones realizadas por los atletas prescribirán a los 10 años y se empezará a contar desde el día siguiente de cuando adquiera firmeza la sanción impuesta⁶.

2.4 Dopaje y salud

El dopaje compromete la salud de los deportistas ya que, al ser una práctica ilegal, la mayoría de ellos recurren a doparse de manera adulterada y clandestina y son ellos mismos los que han de reflexionar acerca de los beneficios y prejuicios que conlleva doparse. El deporte de alta intensidad ya es sumamente dañino para la salud de quién lo practica, tanto física como psicológicamente. Entre las sustancias dopantes que se administran y pueden conseguirse legalmente con receta médica encontramos esteroides anabolizantes, hormona de crecimiento, β -bloqueantes, anfetaminas... las cuales tomadas en dosis suprafisiológicas, durante un uso continuo y sin supervisión médica pueden originar efectos nocivos sobre la salud⁷.

2.5 Responsabilidad del profesional sanitario en el dopaje

El motivo por el cual los profesionales sanitarios juegan un papel importante en el deporte es que tienen que cuidar la salud del deportista y además, asesorar para poder hacer un correcto uso de sustancias que, sin perjudicar la salud de

los deportistas, puedan aumentar su rendimiento deportivo. A su vez, los profesionales sanitarios, no pueden promocionar un uso inadecuado de sustancias que puedan causar algún tipo de riesgo en la salud de los deportistas, ya que el fin de muchas de las sustancias prohibidas es combatir o prevenir enfermedades, no ser administradas a personas sanas para poder mejorar algún aspecto en concreto⁸.

En 2005 la AEMPS emitió una nota informativa sobre el *Riesgo del uso de hormona de crecimiento en personas sanas y su paso a "uso hospitalario"* ante la preocupación sobre los riesgos de la salud acerca del abuso de esta hormona en personas sanas para así llevar un mejor control y evitar los riesgos asociados a su uso inadecuado como retención de líquidos, hiperglucemia, hipotiroidismo, hipertensión intracraneal o incremento del riesgo de tumores⁹.

Para terminar con el dopaje es muy importante una buena educación sanitaria, la cual pueden llevar a cabo todos los profesionales sanitarios, informando correctamente sobre los peligros que conlleva su práctica para la salud de los deportistas¹⁰.

2.6 Dopaje con Hormona de Crecimiento

Los deportistas empezaron a doparse con Hormona de Crecimiento (GH) en los años 80 y desde entonces es muy conocida y utilizada. Fue en los JJOO de Atenas 2004, cuando se empezó a detectar que muchos deportistas estaban usando GH junto con testosterona o esteroides anabólicos con el fin de aumentar su rendimiento deportivo. La GH tiene una vida media muy corta y su concentración en orina es muy baja, por lo que pasaba desapercibida ante los controles. Tal era su popularidad, sobretodo en los deportistas de fuerza, que existía un mercado negro donde ilegalmente se compraba GH ya que se creía que tenía un efecto anabólico y lipolítico. En la actualidad, la GH está incluida en la lista de sustancias prohibidas por la AMA tanto dentro como fuera de competición y su consumo es mayor desde la síntesis de GH recombinante ya que antiguamente la única forma de obtenerla era a través de cadáveres humanos, los cuales podían transferir la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob¹¹.

2.7 Mecanismo de acción de la Hormona de Crecimiento

La Hormona de Crecimiento (GH) es sintetizada por la adenohipófisis, la cual está controlada por el hipotálamo mediante la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) que estimula su síntesis, y la somatostatina (SS) que la inhibe. La GH se libera al torrente sanguíneo de forma pulsátil, es decir, hay fases en las que se produce una brusca liberación (aumenta secreción de GHRH y disminuye secreción de SS), separadas por etapas de nula secreción; Algunos factores como el ejercicio físico, sueño, estrés o la hipoglucemia potencian su secreción. Las etapas de máxima secreción se producen en la primera fase del sueño, aunque durante el día también se producen picos menores. Los niveles de GH son más elevados en la infancia y la adolescencia y van disminuyendo con la edad, con la consiguiente reducción en la masa muscular y aumento de la masa grasa^{12,13}.

2.8 Indicaciones de la Hormona de Crecimiento

La Hormona de Crecimiento humana recombinante (rhGH) cuya función es idéntica a la Hormona de Crecimiento humana (hGH) se utiliza como sustituto cuando hay deficiencia de hGH. La indicación más predominante para el uso de rhGH es la deficiencia de hormona del crecimiento tanto en niños como adultos. Aunque el tratamiento con rhGH también ha sido eficiente en patologías como: Disfunción neurosecretora de GH, Síndrome de Turner, Alteraciones del Gen SHOX, Insuficiencia renal crónica y Síndrome de Prader-Willi¹⁴.

El desconocimiento del correcto manejo de esta sustancia puede conducir a un uso inadecuado. La rhGH puede ser utilizada como un medicamento fuera de ficha técnica u *off-label*, esto quiere decir que se puede hacer uso de ella en condiciones diferentes a las autorizadas, bien porque esa indicación no está recogida como habitual o por carecer de estudios suficientes que lo garanticen, pero su utilización tiene un carácter excepcional y se busca siempre el mayor beneficio para el paciente. Tanto los beneficios como los riesgos deben ser indicados por el clínico en la historia clínica del paciente, al igual que la justificación de porqué utiliza el fármaco¹⁵.

3. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es una revisión sistemática en la literatura científica acerca del efecto que produce la hormona de crecimiento humana recombinante en la mejoría del rendimiento deportivo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se basa en una revisión bibliográfica sustentada a partir de publicaciones relacionadas con la salud.

Los datos han sido obtenidos por acceso directo de la base de datos MEDLINE (vía PubMed) en Febrero 2020.

Los términos de la búsqueda se definieron consultando DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y se consideraron adecuados los términos “Doping in Sports”, “Athletic Performance”, “Performance-enhancing substances”, “Substance Abuse Detection”, “Athletes” y “Human Growth Hormone” tanto como descriptores como texto en los campos de registro del título y el resumen. Todos estos términos han sido combinados con los operadores booleanos “AND” y “OR”.

En la ecuación de búsqueda final se utilizó la terminología de la lista Medical Subject Heading (MeSH Terms) y se utilizaron los filtros: “Humans” y “Adult: 19-44 years” para limitar la información.

La ecuación final de búsqueda fue:

(Doping in Sports[MeSH Terms]) OR Athletic Performance[MeSH Terms]
OR Performance – enhancing substances[MeSH Terms]) OR Substance
Abuse Detection[MeSH Terms]) AND Athletes[Title/Abstract]) AND Human
Growth Hormone[Title/Abstract]) AND Doping in
Sports[Abstract/Title]))) Filters: Humans; Adult: 19-44 years

Los artículos seleccionados para su posterior estudio cumplieron los siguientes criterios:

- Estudios en seres humanos, de ambos sexos.
- Adultos: desde 19 hasta 44 años.
- Idioma: Inglés y Español.

Y se excluyeron todos aquellos estudios relacionados con sustancias dopantes diferentes a la hormona de crecimiento.

La realización del presente trabajo ha sido autorizada por la Oficina de investigación Responsable de la UMH con el siguiente código: TFG.AUT.DI.ARL.02.20

5. RESULTADOS

Aplicando los criterios de búsqueda se recaudaron un total de 12 artículos, todos ellos de MEDLINE. De los conseguidos, 3 fueron descartados tras aplicarse los criterios de inclusión y exclusión. De los 9 artículos restantes, se aceptaron todos ellos para su posterior análisis crítico. Estos artículos procedían de varios países: Australia (3), Alemania (2), Reino Unido (2), Italia (1) y Suiza (1), todos ellos redactados en inglés y fue en 2009, el año con mayor número de artículos publicados, en concreto 3.

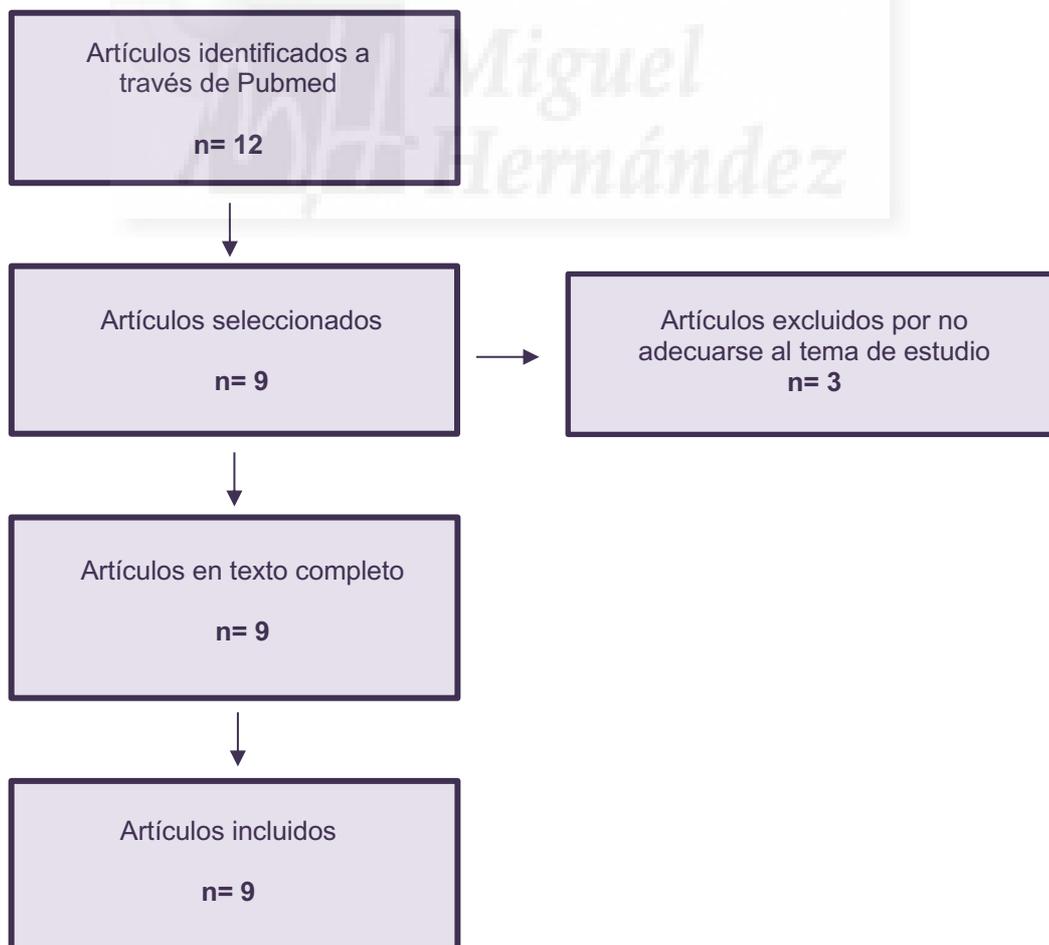


Tabla 1: Características de los 9 estudios seleccionados

Autor, año	Diseño	País	Población	Objetivo	Seguimiento	Resultados
Sock-Hwee Tan <i>et al.</i> (2016)	Estudio casos y controles	Australia	16 atletas que no eran de élite	Identificación de biomarcadores de GH para detectar su abuso en deportistas	8 semanas de tratamiento + 6 semanas de lavado	El biomarcador VDBP puede ayudar a fortalecer la prueba de detección de rhGH
Vita Birzniece <i>et al.</i> (2010)	Revisión bibliográfica	Australia	Adultos sanos y atletas	Medir los efectos sobre el metabolismo proteico, composición y fuerza muscular, capacidad anaeróbica y aeróbica y riesgos del abuso de rhGH		La administración de rhGH no mejora la fuerza muscular, potencia ni capacidad aeróbica; sí que mejora la capacidad anaeróbica y la recuperación de lesión
Jens Christoph Türp <i>et al.</i> (2010)	Revisión bibliográfica	Alemania	Atletas de élite	Examinar la relación entre la administración de rhGH y los espacios interdientales a causa del crecimiento mandibular producido por el abuso de rhGH		Datos no concluyentes por numerosos factores. Se necesita de una investigación más profunda
Richard I. G. Holt (2009)	Revisión bibliográfica	Reino Unido	Adultos sanos y atletas	Explicar las razones por las cuales los atletas se ven atraídos por el uso de rhGH y discutir la controversia existente entre científicos y atletas		No hay evidencia científica sobre el aumento del rendimiento gracias al uso de rhGH pero sí hay evidencia anecdótica de su mejora

Autor, año	Diseño	País	Población	Objetivo	Seguimiento	Resultados
Vita Birzniece <i>et al.</i> (2010)	Revisión bibliográfica	Australia	Pacientes con DGH, adultos sanos y atletas de élite	Examinar los efectos de rhGH sobre el rendimiento físico y sus riesgos para la salud		rhGH puede mejorar la capacidad anaeróbica pero existen efectos adversos graves derivados de su consumo a largo plazo
Michael R. Graham <i>et al.</i> (2009)	Revisión bibliográfica	Reino Unido	Atletas	Estudiar los beneficios de rhGH		Para el autor, los beneficios producidos por la administración de rhGH son grandes para conseguir la victoria deportiva
Martin Bidlingmaier <i>et al.</i> (2009)	Inmunoensayos diferenciales mediante tecnología de quimioluminiscencia	Alemania	9 sujetos sanos + 10 voluntarios sanos. Se recolectaron muestras de 2 cohortes independientes de donantes de sangre y se analizaron muestras de suero sobrantes de un estudio de 20 atletas no profesionales	Estudiar la relación entre las isoformas de hGH mediante mAb y ver la abundancia relativa de la isoforma de 22kDa para observar si se puede utilizar para detectar el abuso de rhGH en los controles antidopaje	La duración fue diferente dependiente del individuo	La abundancia relativa de la isoforma de 22kDa puede ser útil para los controles antidopaje pero el tiempo que hay para detectarla es reducido, de unas 36h

Autor, año	Diseño	País	Población	Objetivo	Seguimiento	Resultados
Luigi di Luigi <i>et al.</i> (2002)	Ensayo experimental	Italia	Atletas que no participaban en competiciones oficiales	Observar como el sistema IGF está influenciado por el uso prolongado de rhGH para poder usarse en los controles antidopaje	2 tratamientos con rhGH de 3 semanas de duración con un intervalo de lavado de 2 meses entre ellos	Los resultados parecen discrepar con otros estudios por lo que se necesita más investigación para detectar la administración de rhGH mediante el sistema IGF
M. Saugy <i>et al.</i> (1996)	Ensayo experimental	Suiza	Hombres sanos voluntarios y atletas de élite anónimos	Medir la concentración de hGH en la orina de voluntarios antes y después del tratamiento con rhGH y en atletas de élite después de su práctica deportiva recolectada en controles para comprobar la detección de rhGH	Primer tratamiento de 5 inyecciones subcutáneas, 1 cada día; Segundo tratamiento de 3 inyecciones intramusculares cada 2 días	No está claro que se pueda utilizar rhGH para la detección de rhGH en el deporte, ya que esta aumenta dependiendo de la dosis y en un corto periodo de tiempo

6. DISCUSIÓN

Diversos autores destacan la importancia del abuso de la hormona del crecimiento (GH) en el ámbito deportivo desde finales de la época de los 80, que aumentó rigurosamente con la existencia de la hormona de crecimiento recombinante (rhGH), incluso antes de que los endocrinólogos trataran a pacientes con deficiencia de GH. En 1999, esta hormona fue incluida en la lista de sustancias prohibidas por la AMA por su potencial riesgo sobre la salud del consumidor y por su teórico aumento en el rendimiento deportivo, aunque sobre este hecho todos coinciden que existe poca evidencia científica^{16,17,18,19,20}.

Su popularidad fue tan elevada entre los deportistas, que los Juegos Olímpicos realizados en Atlanta en 1996 fueron conocidos como “los Juegos de la Hormona del crecimiento”¹⁹. En un periodo de 5 años, el abuso de rhGH aumentó del 6% al 24% y dada su disponibilidad, muchos de los atletas han tratado de conseguir los beneficios observados en pacientes con deficiencia de GH arriesgando su salud para aumentar su actuación atlética²¹. Fue en 2010 cuando se observó por primera vez una reacción adversa derivada del abuso de GH.

El uso de GH para el aumento del rendimiento deportivo se relaciona con sus potentes acciones anabólicas (mediante la producción de IGF1), lipolíticas (aumentando los niveles de ácidos grasos y glicerol) y promotoras del crecimiento. Su difícil detección en los controles antidopaje ocasiona que su abuso sea aún mayor, ya que la rhGH es igual a la isoforma de 22 kDa de GH producida por la glándula pituitaria y como su vida media es de 25 minutos aproximadamente, el tiempo de detección es muy pequeño^{16,17,18,19,20}.

Los atletas empiezan a utilizar GH en edades muy tempranas y generalmente en combinación con esteroides anabólicos; las dosis que normalmente se administran suelen ser de 5 a 15 veces mayores a las tasas de producción diaria, esto puede causar reacciones adversas graves como diabetes, efectos en el miocardio y aumento de la retención de líquidos además de cambios morfológicos parecidos a la acromegalia y un mayor riesgo de neoplasmas^{17,18,19,20}. En este sentido, la acromegalia se caracteriza por un

exceso de GH y su diagnóstico se asocia con debilidad muscular. Richard I. G. Holt observó en su estudio que generalmente cuando se diagnostica a una persona con acromegalia, ésta suele presentarse en etapas avanzadas de la enfermedad, pero en sus etapas tempranas los pacientes con acromegalia presentan mayor fuerza. Este hecho es respaldado por la historia de un remero de élite el cual al principio de su enfermedad era de los tripulantes más fuertes y de los que toleraba las sesiones más duras y presentaba una recuperación muy rápida¹⁹. Aunque, Michael R. Graham y col. observaron que la hipertrofia muscular causada por la acromegalia no puede evaluarse en sus etapas tempranas y en un contexto deportivo, ya que cuando es diagnosticada, suele encontrarse en sus fases más avanzadas²¹.

Por otra parte, el estudio realizado por Jens Christoph Türp y col. sobre la relación del uso de rhGH y los espacios interdentes de los atletas no fue concluyente y se necesita de una amplia investigación. No obstante, podemos relacionar estos factores ya que uno de los signos de la acromegalia es el crecimiento mandibular y con ello la formación de estos espacios entre los dientes, los cuales necesitarán de ortodoncia para ser corregidos. En 1996 varios periodistas comentaron que el uso de ortodoncia había aumentado entre los atletas, sin embargo, no se puede demostrar que este hecho esté justificado por el abuso de rhGH ya que intervienen muchos más factores como la influencia de la lengua, que, dado el nivel de tensión existente entre los deportistas de élite, también podría causar un efecto perjudicial sobre los dientes¹⁸.

En los estudios realizados por Vita Birzniece y col. se observa que tanto el ejercicio como el estado físico aumentan los niveles de GH e IGF1 al acabar el entrenamiento con un pico que se observa antes en mujeres atletas. Aunque, si bien es cierto, la administración de GH también puede producir un efecto placebo sobre la psicología del deportista ya que se ha demostrado que el placebo puede ayudar a aumentar tanto el rendimiento como la resistencia al dolor y disminuir la fatiga muscular^{17,20}. En cuanto a signos psicológicos, se sabe que los niveles más altos de la PCR se asocian con más síntomas

depresivos y la autoadministración de rhGH puede prevenir estos síntomas ya que la producción de GH se asocia con niveles más bajos de PCR²¹.

También puede demostrarse que su administración ayuda en la recuperación de los tejidos blandos debido a lesiones, por sus efectos sobre la formación de tejido conectivo tal y como se observa en el aumento de los marcadores de renovación de colágeno y marcadores óseos (como la osteocalcina)^{20,21} y mayor resistencia contra la ruptura del tendón²³. Además, se observa que al administrar rhGH junto con prednisona disminuye el catabolismo proteico al estimular la lipólisis obteniendo un aumento en la proteína muscular²¹.

La capacidad anaeróbica se observa cuando realizamos ejercicios de poca duración, pero muy intensos. El test de Wingate sirve para evaluar esta capacidad durante 30s y con un esfuerzo máximo desde el primer segundo²⁰.

En un estudio realizado en 2010 se observó la mejora en la capacidad de sprint (ejercicio anaeróbico) tanto en hombres como en mujeres sanos en un 3,9% mediante la administración de GH; pero esta capacidad anaeróbica se vio aumentada a un 8,3% con la administración de GH y testosterona. Seis semanas después de finalizar la administración de GH, no se observó ese aumento en la capacidad de sprint. Este estudio demuestra que la GH tiene un efecto positivo sobre el ejercicio anaeróbico²⁵.

El primer estudio que demostró que la GH aumenta el rendimiento deportivo fue realizado en deportistas los cuales habían abusado de esteroides anabólicos, cuyo estado metabólico es especialmente sensible a las acciones anabólicas de GH, y se habían abstenido de su uso durante 12 semanas. Fue un estudio simple ciego en el que durante 6 días se les administraba rhGH y se controlaban sus entrenamientos. Se logró cambios en la composición corporal además de un potencial aumento en la fuerza y potencia máxima, con lo que se logró demostrar cambios en el VO₂max. La fuerza permaneció elevada una semana después del cese de la administración de rhGH. Gracias a que el estado metabólico de estos atletas es más sensible a las acciones anabólicas se puede explicar por qué los atletas que no consumen ninguna droga no tienen los mismos resultados sobre el rendimiento con la administración de GH

y por qué cambian el uso de esteroides anabólicos por rhGH para evitar salir positivos en un control antidopaje²⁶.

Michael R. Graham y col. comparan diversos estudios para observar los beneficios de la administración de rhGH en deportistas, pero no son del todo concluyentes ya que unos apoyan que su administración disminuye la grasa corporal y aumenta la masa corporal magra, la capacidad anaeróbica y la fuerza muscular mientras que los otros desmienten todos estos hechos, reforzando la hipótesis en la que no se produce un aumento del rendimiento con la administración de rhGH. Aunque afirman que la administración de rhGH en atletas puede llevarlos a una victoria colosal ya que tiene beneficios sobre el rendimiento²¹.

El estudio realizado por Richard I. G. Holt concluyó en que la mayoría de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) no son buena opción para observar si se produce un aumento del rendimiento ya que estos estudios, generalmente, examinan diferencias de 20-30%, sin embargo, en atletas de élite, un aumento del 0,5-1% en su rendimiento podría significar mucho^{19,20}. Además, los ECA están diseñados para garantizar la seguridad de sus participantes, por eso las dosis administradas son mucho más bajas que las que en realidad usan los deportistas¹⁹, aunque no está claro un rango de dosis que pueda resultar beneficioso en el aumento deportivo del atleta ya que surgen riesgos cardiovasculares y metabólicos²¹. Por estas razones éticas sobre la administración de dosis altas de GH, probablemente se tarde mucho tiempo en llegar a una conclusión científica que asegure el aumento del rendimiento, y en este sentido, los deportistas puede que vayan un paso por delante de los científicos¹⁹. Se necesitan más investigaciones para abordar el conflicto que existe entre el efecto sobre el rendimiento deportivo ya que hay mucha controversia entre la evidencia científica y la evidencia anecdótica²⁰.

La GH se puede comprar ilegalmente a través de internet. Mathew Pinsent, ex olímpico remero, realizó una investigación sobre esto y demostró que la GH que compró era pura¹⁹. Además, muchos atletas han podido conseguirla mediante recetas dudosas a través de centros “antienvjecimiento”²¹. Esto

conlleva un riesgo potencial ya que se puede obtener GH ilegalmente en el mercado negro, derivada de cadáveres, y esto puede provocar en sus consumidores que adquieran la enfermedad mortal Creutzfeldt-Jakob²⁰. Se ha visto que tanto atletas como entrenadores y fisioterapeutas disponen de hormona de crecimiento humana (hGH)²².

Su detección se pensó que era imposible, a parte de los hechos mencionados, por sus propiedades fisiológicas y fisicoquímicas como su liberación pulsátil^{22,23}. Principalmente hay dos métodos para la detección del abuso de GH. Uno basado en la identificación de las isoformas de GH utilizando anticuerpos monoclonales. Con este método se observaría un aumento en la relación de la isoforma de 22kDa (ya que rhGH es monómero de esta isoforma) con respecto a las demás, pero su principal inconveniente es que el tiempo de detección es muy pequeño (36h). En el segundo método se miden los niveles de los biomarcadores de GH, que principalmente, son el Factor de Crecimiento tipo Insulina 1 (IGF1) y el pro-péptido amino-terminal pro-colágeno tipo III (P-III-NP). Con este método aumenta el tiempo de detección en 2 semanas después de la inyección de GH con IGF y de 4 a 6 semanas con P-III-NP¹⁶.

En el estudio realizado por Martin Bidlingmaier y col. se analizaron 2 ensayos realizados durante los Juegos Olímpicos de Atenas (2004) y Torino (2006), el ensayo REC reconocía la isoforma de 22kDa y el ensayo PIT reconocía otra variedad de isoformas de hGH para luego calcular la relación REC/PIT y determinar la abundancia relativa de la isoforma de 22kDa. El formato desarrollado fue sensible, estandarizado y robusto debido a la dificultad de detección de rhGH por su corta vida media en circulación. Se utilizó el anticuerpo monoclonal (mAb) purificado AK569 mediante tecnología de quimioluminiscencia, como anticuerpo de detección ya que se une tanto a rhGH como a hGH. Estos inmunoensayos permiten la detección de rhGH durante más de 36h (aunque la probabilidad de detección es mayor en las primeras 24h), por lo que pueden ser útiles para controlar la farmacocinética de la rhGH, el cumplimiento de los pacientes tratados o el abuso de rhGH en el deporte²².

Centrándose en la prueba de biomarcadores, Sock-Hwee Tan y col. hicieron un estudio con 16 atletas que no eran de élite durante 8 semanas y un periodo de lavado de 6 semanas. A estos deportistas, tanto hombres como mujeres, se les administraba 2 mg al día de rhGH o placebo por medio de inyecciones subcutáneas. La finalidad del estudio era identificar nuevos biomarcadores para reforzar las pruebas que se realizan en los laboratorios antidopaje. Los biomarcadores elegidos mediante varias técnicas fueron APOL1, AHSG, VDBP, IGFBP3, IGFBP-ALS, Afamina, Lumican y ECM1. La expresión de todos ellos aumentaba (aunque con un tiempo de detección muy corto, ya que en el día uno de lavado sus niveles volvían a ser normales), a excepción de VDBP, el cual disminuía progresivamente hasta el final del periodo de lavado. Se concluyó en que este biomarcador (VDBP) puede resultar útil junto con los biomarcadores IGF y P-III-NP para fortalecer la detección de GH¹⁶. En esta prueba, tanto la edad como el sexo son los principales determinantes de variabilidad²².

También se realizó un ensayo para analizar si el sistema IGF está influenciado por la administración a largo plazo con rhGH para así poder usarse en las pruebas antidopajes y detectar su abuso. Los sujetos que participaron no competían oficialmente y, por tanto, no estaban sometidos a pruebas antidopaje, aunque estaban bien entrenados y seguían una dieta realizada por nutricionistas. Se sometieron a dos tratamientos con rhGH (recibían al azar dosis diferentes durante 3 semanas) con un periodo de lavado entre tratamiento de 2 meses. Se observó un aumento de las concentraciones de IGF1 e IGFBP3 durante la administración de rhGH aunque solo permaneció elevada la concentración de IGFBP3 en un grupo, tres días después de interrumpir el tratamiento. Por tanto, con los datos obtenidos en el estudio no se puede determinar la detección de rhGH con fines antidopaje, aunque podrían ser marcadores de abuso si se controlan durante el periodo de competición ya que estos parámetros permanecerán elevados. La conclusión de los autores es que es muy difícil la detección de rhGH en atletas ya que se producen numerosos cambios de la concentración hormonal, tanto en reposo como durante el entrenamiento, e influyen numerosos factores como la edad, el

sexo y el nivel de entrenamiento. Es por ello, desde un punto de vista científico, estos estudios sólo valdrían para deportistas con las mismas características y mismo nivel de entrenamiento que los evaluados²³.

Mayoritariamente se utiliza la orina como muestra en los controles antidopaje, y aunque la concentración de hGH es mucho menor que en sangre, avances en los ensayos ELISA demostraron su confiabilidad. Aunque, la excreción urinaria de hGH (uhGH) depende tanto de la concentración plasmática como de su manejo renal ya que el riñón es el responsable de su eliminación. Durante el ejercicio de alta intensidad se observa un aumento de proteinuria durante 1h, que puede estar relacionada con el lactato formado. Un estudio de 1996 midió la uhGH después de un tratamiento con rhGH en voluntarios antes y después de realizar una carrera de 17km y se compararon con la orina proporcionada de atletas anónimos de un control antidopaje que estaban limpios de drogas. Se llegó a la conclusión de que existe mucha variabilidad en las concentraciones de uhGH, aunque después de inyecciones subcutáneas e intramusculares en voluntarios el valor de uhGH aumenta en las primeras 24h pero luego disminuye a sus valores normales y la concentración de uhGH después de la carrera es elevada. En las muestras analizadas de los controles antidopaje se observa que los deportistas de media distancia, ejercicio corto pero intenso, proporcionan los valores más altos. Por lo que se puede postular que la uhGH no es del todo valiosa para la detección de GH en el deporte²⁴.

7. CONCLUSIONES

- Tras realizar una revisión sistemática en Medline sobre el efecto que produce la hormona de crecimiento humana recombinante en la mejoría del rendimiento deportivo se seleccionaron 9 artículos que cumplían los criterios de inclusión del presente trabajo.
- Son necesarias más investigaciones para asegurar que la hormona del crecimiento produce una mejoría en el rendimiento deportivo ya que hay mucha controversia acerca de su efecto. Aunque no hay evidencia científica clara, podemos destacar sus potentes acciones anabólicas,

lipolíticas y promotoras del crecimiento, lo que produce una mejora en la capacidad anaeróbica y en la recuperación de una lesión. Su administración puede producir cambios en la composición corporal, aumentando la masa corporal magra, la fuerza y la potencia, y un efecto placebo beneficioso, aunque su abuso puede provocar diabetes, aumento en la retención de líquidos, mayor riesgo de neoplasmas y cardiovasculares y acromegalia, que se asocia con debilidad muscular en sus etapas más tardías. Por esta razón, administrar hormona de crecimiento recombinante a deportistas a dosis elevadas durante un período prolongado resulta difícil y peligroso y es por esto por lo que las dosis administradas en los ECA son más bajas de las que en realidad usan los deportistas que se dopan y no dan respuestas concluyentes.

- La detección de la hormona de crecimiento recombinante es muy dificultosa por su corta vida media y por su liberación pulsátil. En los controles antidopaje utilizan mayoritariamente dos métodos. La prueba de detección de isoforma de 22kDa tiene el inconveniente que se puede realizar con un tiempo de detección de 36h, esto da un margen muy pequeño para su detección en deportistas. Este tiempo aumenta en la prueba de medición de los niveles de los biomarcadores de GH como IGF y P-III-NP. Para fortalecer este último método se puede utilizar el biomarcador VDBP ya que aparece disminuido semanas después de la administración de rhGH. Ni la influencia del sistema IGF ni la prueba de orina pueden ser determinantes en los controles antidopaje de GH ya que influyen muchos factores como el sexo, la edad y el nivel de entrenamiento de cada deportista.

8. BIBLIOGRAFÍA

¹ World Anti-Doping Agenci. Recuperado de <https://www.wada-ama.org>

² Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte (AESPD).

Recuperado de <http://blog.aepsad.es/que-es-el-dopaje/>

- ³ Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Salud (UNESCO). Recuperado de <http://www.unesco.org/new/es/social-and-human-sciences/themes/anti-doping/youth-space/doping-control/>
- ⁴ Pérez, J. L. (2015). Dopaje. *Economía. Revista En Cultura de La Legalidad*, 8(8), 183–191.
- ⁵ Prieto, J. V. (2009). LA INTERVENCIÓN DEL DERECHO PENAL. *Revista Electrónica de Ciencia Penal y Criminología*, 14.
- ⁶ Boletín Oficial del Estado (BOE). Real Decreto-ley 3/2017, de 17 de febrero, por el que se modifica la Ley Orgánica 3/2013, de 20 de junio, de protección de la salud del deportista y lucha contra el dopaje en la actividad deportiva, y se adapta a las modificaciones introducidas por el Código Mundial Antidopaje de 2015. Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/pdf/2017/BOE-A-2017-1674-consolidado.pdf>
- ⁷ Pedraz, M. V. (2013). Discussion of public health and decriminalization of doping. *Revista de Saude Publica*, 47(5), 1011–1014.
<https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004736>
- ⁸ Mora García, J. M. (2004). Aspectos legales del dopaje: Responsabilidad del profesional sanitario en supuestos de dopaje. 47–54.
- ⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Riesgos del uso de hormona de crecimiento en personas sanas y paso a uso hospitalario. Recuperado de https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/docs/NI_2005-08_hormona_crecimiento.pdf
- ¹⁰ Del Castillo Rodríguez, C. (2016). Dopaje y Farmacia. El papel del farmacéutico en la lucha contra el dopaje en el deporte. 26, 141–147.
- ¹¹ Holt, R. I. G., & Ho, K. K. Y. (2019). The Use and Abuse of Growth Hormone in Sports. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1163–1185.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00265>
- ¹² Siebert, D. M., & Rao, A. L. (2018). The Use and Abuse of Human Growth Hormone in Sports. *Sports Health*, 10(5), 419–426.
<https://doi.org/10.1177/1941738118782688>

- ¹³ Laron, Z. (2006). Hormona de crecimiento y factor de crecimiento insulinoide tipo 1: ¿Benefician o perjudican el envejecimiento? *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, 41(3), 147–149. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(06\)72944-4](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(06)72944-4)
- ¹⁴ García García E. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Ex- libris Ediciones; 2010. p.55-64.
- ¹⁵ Díez López, I., Poncela García, J. A., & Manuel, C. F. (2017). Aspectos legislativos y revisión científica de su evidencia GHRh off-label use. A legal and scientific literature review. 30–41.
- ¹⁶ Tan, S.-H., Lee, A., Pascovici, D., Care, N., Birzniece, V., Ho, K., Molloy, M. P., & Khan, A. (2017). Plasma biomarker proteins for detection of human growth hormone administration in athletes. *Scientific Reports*, 7(1), 10039. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09968-7>
- ¹⁷ Birzniece, V., Nelson, A. E., & Ho, K. K. Y. (2011). Growth hormone and physical performance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 22(5), 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.02.005>
- ¹⁸ Türp, J. C., Lünsch, H., & Radlanski, R. J. (2010). Interdental Spacing and Orthodontic Treatment in Competitive Athletes: Clues to Doping with Growth Hormones? *Journal of Orofacial Orthopedics*, 71(5), 373–382. <https://doi.org/10.1007/s00056-010-0104-y>
- ¹⁹ Holt, R. I. G. (2009). Is human growth hormone an ergogenic aid? *Drug Testing and Analysis*, 1(9–10), 412–418. <https://doi.org/10.1002/dta.58>
- ²⁰ Birzniece, V., Nelson, A. E., & Ho, K. K. Y. (2010). Growth Hormone Administration: Is It Safe and Effective for Athletic Performance. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(1), 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2009.10.007>
- ²¹ Graham, M. R., Baker, J. S., Evans, P., Hullin, D., Thomas, N. E., & Davies, B. (2009). Potential benefits of recombinant human growth hormone (rhGH) to athletes. *Growth Hormone and IGF Research*, 19(4), 300–307. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2009.04.008>

- ²² Bidlingmaier, M., Suhr, J., Ernst, A., Wu, Z., Keller, A., Strasburger, C. J., & Bergmann, A. (2009). High-sensitivity chemiluminescence immunoassays for detection of growth hormone doping in sports. *Clinical Chemistry*, 55(3), 445–453. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112458>
- ²³ Di Luigi, L., & Guidetti, L. (2002). IGF-I, IGFBP-2, and -3: Do they have a role in detecting rhGH abuse in trained men? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(8), 1270–1278. <https://doi.org/10.1097/00005768-200208000-00007>
- ²⁴ Saugy, M., Cardis, C., Schweizer, C., & Veuthey, J. (1996). *Detection of human growth hormone doping in urine: out of competition tests are necessary*. 687, 201–211.
- ²⁵ Meinhardt, U. et al. (2010) The effects of growth hormone on body composition and physical performance in recreational athletes: a randomized placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 152, 568–577
- ²⁶ M.R. Graham, J.S. Baker, P. Evans, et al., Physical effects of short term rhGH administration in abstinent steroid dependency, *Horm. Res.* 69 (2008) 343– 354.

