



Rev. Cub. Med. Dep. & Cul. Fís. 2016; Vol. 11, Núm. 1 ISSN: 1728-922X

Artículo de revisión

**El pasaporte biológico del atleta como una herramienta eficaz en la lucha contra el dopaje**

**The athlete biological passport as effective tool in the fight against doping**

**Víctor Manuel Cabrera Oliva\***, **Pablo Castillo Díaz\*\***, **Yamil Gutiérrez Jorge\*\*\***, **Jorge Pavel Pino Rivero\*\*\*\***. [vcabrera@infomed.sld.cu](mailto:vcabrera@infomed.sld.cu)

**\*DrC., Profesor Titular, Investigador Titular Academia de Ciencias de Cuba**

**\*\*Médico, MSc. Especialista de Primer Grado en Medicina Deportiva, Investigador Agregado**

**\*\*\*Médico Especialista de Primer Grado en Medicina deportiva, Investigador Aspirante.**

**\*\*\*\*Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina Deportiva**

**Resumen:**

El deporte es la actividad capaz de unir a las personas y pueblos independientemente de su idioma, raza o creencias religiosas, y en ello se fundamentan los criterios del olimpismo mundial. Sin embargo, el fenómeno del dopaje que ha adquirido grandes dimensiones representa un enorme obstáculo, debido a que no puede existir competencia honesta si no existe el juego limpio. El dopaje daña en forma significativa la salud de los atletas y deportistas, y es otra razón para que este mal sea desterrado de forma definitiva del deporte. Hasta el presente se han desarrollado métodos directos para detectar el uso de sustancias prohibidas utilizadas en el deporte, los cuales se basan en los principios de la química y bioquímica analítica. El pasaporte biológico consiste en la detección de variaciones en los parámetros hematológicos, endocrinológicos y esteroidales de los atletas y representa un procedimiento probabilístico basado en el análisis de muestras seriadas obtenidas en entrenamientos y competencias. La determinación del pasaporte biológico del atleta se ha convertido en uno de los procedimientos indirectos capaces de determinar si un atleta ha utilizado sustancias prohibidas, las cuales dejan marcas biológicas que se convierten en huellas digitales imborrables que son de utilidad además para proteger la salud de los

deportistas. El objetivo del presente trabajo es revisar los avances obtenidos con la aplicación de este procedimiento en la luchas contra el dopaje y analizar las condiciones concretas de Cuba con referencia a este nuevo reto en la lucha contra el dopaje.

**Palabras claves:** Pasaporte Biológico del Atleta, módulos, hormonas, esteroides anabólicos.

**Summary:**

Sport is the activity capable of bringing people and peoples regardless of language, race or religious beliefs, and in this world Olympism criteria are based. However, the phenomenon of doping has acquired enormous dimensions represents a huge obstacle, because honest competition can not exist if there is no fair play. Doping significantly harms the health of athletes and sportsmen, and is another reason why this evil is banished definitively sport. To date, direct methods have been developed to detect the use of prohibited substances used in sport, which are based on the principles of analytical chemistry and biochemistry. The biological passport is the detection of variations in hematological, endocrinological and steroidal profile of the athletes and represents a probabilistic method based on analysis of serial samples from training and competition. The determination of the biological athlete passport has become one of the indirect methods able to determine whether an athlete has used banned substances, it leaves biological markers that become indelible fingerprints are useful also to protect the health of athletes. The aim of this paper is to review the advance from the application of this procedure in the fight against doping.

**Keywords:** Athlete Biological Passport, modules, hormones, anabolic steroids.

**Recibido: 12 de diciembre de 2015**

**Aceptado: 25 de febrero de 2016**

**Artículo de actualización**

El mundo actual se caracteriza por la existencia de conflictos mediados por intereses territoriales, religiosos y por los recursos naturales entre otros.

Actualmente el deporte representa la posibilidad de alcanzar una tregua sagrada como la decretada en el año 864 a.C. para poder celebrar los *Juegos Olímpicos* en honor de *Zeus* de forma pacífica. Los objetivos del olimpismo mundial consisten en establecer un ambiente de paz, amistad y solidaridad, en el cual los pueblos puedan competir y confraternizar en un ambiente de igualdad independientemente de la raza, idiomas o creencias religiosas.

Los principios del olimpismo mundial y el deporte como actividad plena del hombre se encuentran amenazados debido a la existencia creciente de la corrupción y el dopaje. Aunque estos fenómenos han acompañado al deporte desde su surgimiento, hoy se ven reforzados en un mundo globalizado.

El dopaje represente un peligro para los principios de juego limpio, pero su peor consecuencia es el daño que puede ocasionar a corto, mediano y largo plazo a la salud de los propios atletas, los cuales se dopan para provocar cambios fisiológicos que les proporcionen ventajas en las competencias.

Durante más de cuatro décadas, las estrategias de lucha contra el dopaje han sido **cuasi** fundadas exclusivamente en el paradigma de descubrir una sustancia dopante en una muestra biológica del deportista. Este paradigma ha tenido éxitos esporádicos. El continuo desarrollo de nuevos fármacos eficaces como resultado de la carrera biotecnológica, así como la creciente sofisticación de los protocolos de dopaje han impuesto limitaciones a este paradigma el cual no se pudo garantizar, por ejemplo, con la llegada a principios de la década de 1990 de la eritropoyetina sintética producida mediante tecnología de ADN recombinante y posteriormente la hormona de crecimiento y otras hormonas.

Los marcadores de dopaje por testosterona también tienen una larga historia. Por ejemplo, la relación testosterona/epitestosterona es un marcador de dopaje que se ha utilizado durante muchos años para identificar atletas que abusan de los esteroides anabólicos, sin embargo, el propio procedimiento de detección e interpretación de los resultados han resultado complicados.

En la lucha contra el dopaje y su detección, se han unido los métodos clásicos para la detección de drogas y los métodos inteligentes como son las pruebas fuera de competencia y el pasaporte biológico del atleta.

El dopaje deja una huella biológica digital en el cuerpo del atleta. El Pasaporte Biológico del Atleta (PBA) es el paradigma en las pruebas que tiene como objetivo detectar esta huella digital biológica<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>.

Los biomarcadores de dopaje se miden o se infieren a partir de muestras de sangre y de orina que se utilizan para tal fin, de la misma manera que los biomarcadores se utilizan en medicina como indicadores de la presencia o gravedad de una enfermedad. Aunque ambos tipos de biomarcadores tienen el objetivo de distinguir una huella dactilar biológica inducida por una causa específica sobre un perfil biológico habitual esperado para un estado fisiológico natural, los biomarcadores de dopaje son determinados y evaluados de acuerdo con las normas específicas para las ciencias forenses<sup>6, 7, 8</sup>.

Durante los últimos años se han desarrollado y validado varios aspectos del PBA incluyendo protocolos estrictos para la recogida, el transporte, y el análisis de las muestras; una cadena escrupulosa de custodia; un método Bayesiano adaptativo para evaluar los perfiles biológicos longitudinales; y la aplicación de normas forenses para la evaluación de la evidencia de dopaje garantizando en todos los pasos del procedimiento el anonimato absoluto del atleta<sup>9, 10, 11</sup>.

El PBA es un documento electrónico individual que representa una recopilación de todos los datos de variables en relación con un atleta específico durante un periodo de tiempo determinado y que es útil para establecer si el individuo se ha dopado<sup>12</sup>. El PBA es un programa informático que funciona en base a parámetros estadísticos. Este software informático recoge los datos de los controles sanguíneos realizados al deportista y les da un tratamiento estadístico que cruza los datos obtenidos en dichos controles con los de una base de datos que incluye los valores recogidos de un grupo de voluntarios sanos a lo largo de un periodo de tiempo, así como los de otros voluntarios que se sometieron a la administración de distintos productos dopantes y cuya monitorización permitió comprobar cómo varían los valores sanguíneos al administrar determinadas sustancias dopantes como la EPO o los anabolizantes<sup>13, 14</sup>.

El principio fundamental del PBA se basa en el seguimiento en el tiempo de los biomarcadores seleccionados que pueden revelar ya sea los efectos del dopaje o una patología. Debido a que el juego limpio y la protección de la salud de los

atletas son fundamentales en cualquier programa de lucha contra el dopaje, los beneficios de adoptar el concepto PBA son de largo alcance.

La preservación y el seguimiento de la información, tales como un registro longitudinal de las mediciones anteriores de diversos marcadores de dopaje, edad, sexo, antecedentes de exposición a las elevaciones más altas, la ingesta de medicamentos que se venden por recetas o en forma libre, fechas de participación en eventos competitivos, etc. el PBA proporciona un registro histórico fuerte y accesible útil para evaluar toda una serie de datos y para reconocer patrones en las concentraciones de marcadores biológicos que son característicos de una patología o de dopaje. Estos elementos se introducen progresivamente en el curso del desarrollo de PBA<sup>15, 16</sup>.

Conceptualmente, el PBA puede ser visto como el resultado final de varios productos diferentes: los límites de marcadores indirectos introducidos en la década de 1990 por algunas autoridades deportivas con fines antidopaje, la historia clínica longitudinal introducida por la comisión médica de algunas organizaciones deportivas alrededor del mismo período, el uso de perfiles de esteroides como orientación para detectar atletas que abusan de los esteroides, etc. Durante los últimos años, la introducción de marcadores multiparamétricos de dopaje, el uso de las propias mediciones anteriores del atleta para definir los límites individuales de los marcadores (convirtiéndose el atleta en su propia referencia), la inclusión de factores heterogéneos como el género y la edad, así como los efectos potenciales de confusión tales como la exposición a la altitud, la adopción de protocolos estandarizados para la recolección y análisis de muestras, la utilización de sistemas de control de calidad externo para controlar la incertidumbre de medición, el desarrollo y la validación de técnicas de inferencia probabilística para evaluar el valor de las pruebas han contribuido a la formalización de los conceptos que originalmente resultaban dispares en el PBA.

El PBA representa un nuevo paradigma en las pruebas para el tamizaje biológico a lo largo de la carrera deportiva de un deportista y se considera que es susceptible de aplicación en todos los deportes. En particular, el efecto disuasorio del PBA ha sido elevado entre los deportes en los que ya se ha implementado<sup>17</sup>.

Inusualmente las grandes diferencias entre los valores de un ensayo y los valores históricos reciente obtenidos de un atleta pueden alertar a los funcionarios de dopaje o una condición médica que requiere un examen más detallado. Ambos dan buenas razones para declarar los atletas no aptos y que se les retire de la competencia durante un corto periodo de tiempo, normalmente dos semanas. Aunque esta "regla de competencia" no se aplica hoy por las autoridades deportivas, hay un consenso científico fuerte de apoyo a su aplicación sobre la base del PBA.

Cuando ninguna patología puede explicar las grandes diferencias observadas en el PBA, el dopaje es la única causa posible, la información almacenada en un PBA es suficiente para poner en marcha un procedimiento disciplinario por dopaje contra el atleta.

Por último, pero no menos importante, un atleta puede usar su PBA para certificar su juego limpio a través de perfiles longitudinales de biomarcadores normales. Mientras que un resultado negativo de una prueba anti-dopaje (directa) no demuestra necesariamente que el atleta no está dopado (a causa de la baja sensibilidad de algunas pruebas directas realizadas en un momento único en el tiempo), la presentación del PBA al principio de una competición puede asegurar que el atleta participará en su estado fisiológico natural, sin alteraciones (enfermedad o dopaje)<sup>18</sup>.

El PBA está constituido por varios módulos que se encuentran en distintas etapas de progreso. Hoy en día, el módulo más avanzado es el Pasaporte Hematológico del Atleta (PHA). El PHA es un registro longitudinal de marcadores indirectos de la eritropoyesis para identificar la posibilidad de que un atleta haya intentado aumentar su capacidad de transporte de oxígeno por medio del dopaje<sup>19, 20, 21, 22, 23</sup>.

El Pasaporte Endocrino del Atleta (PEA) es otro módulo de la PBA que se basa en una descripción de las hormonas secretadas por el sistema endocrino. En particular, como subsidiario de la PEA, el Pasaporte Esteroidal del Atleta (PSA) se compone de perfiles longitudinales de esteroides útiles para detectar el abuso por la testosterona o su pro-hormona<sup>24</sup>.

Actualmente se estudian marcadores adicionales procedentes de campos tan dispares como la proteómica, la genómica, la metabolómica, la metabolómica, la transcriptómica y en el futuro se podrán introducir en el PBA<sup>25,26</sup>. Una

ventaja del PBA es que la validación y la introducción de un nuevo marcador biológico es por tiempo indefinido. Por el contrario, para la detección de una sustancia dopante por medios directos, se debe desarrollar y validar una prueba específica para cada droga que llegue al mercado. Por ejemplo, no hay una razón fuerte por la cual el PBA no sería sensible a las futuras generaciones de EPO recombinantes, mientras que la sensibilidad de la prueba directa actual para las sustancias similares futuras está lejos de estar garantizadas.

### **¿Qué condiciones debe cumplir un marcador para ser incluido como parte del PBA?**

Existen varias condiciones que los biomarcadores deben cumplir para ser incluidos en el PBA.

En primer lugar, las mediciones del marcador requieren procedimientos altamente estandarizados que sigan protocolos justificables. En un entorno médico-legal es responsabilidad de los funcionarios encargados de aplicar las pruebas demostrar la validez y solides de las mediciones. Esto es particularmente importante para el PBA ya que es esencial para cuantificar las variaciones biológicas esperadas de los marcadores. Debido a que el cumplimiento de los diferentes protocolos conduce a variaciones esperadas, estos son una parte integral del PBA. Durante los últimos años, se ha hecho un gran esfuerzo para encontrar un buen compromiso entre una estandarización rígida que minimice las variaciones esperadas en los marcadores y los requisitos previos sobre la aplicabilidad del PBA. Para las pruebas en muestras biológicas, existen protocolos para la recogida, el transporte y el análisis de las muestras<sup>27</sup>.

En segundo lugar, el marcador debe tener una sensibilidad al dopaje probado en ensayos clínicos longitudinales. En particular, la relación entre la sensibilidad - la capacidad del marcador para detectar el dopaje en sujetos dopados (el porcentaje de verdaderos positivos) - y la especificidad - la capacidad del marcador para detectar falsos positivos al dopaje en sujetos no dopados (uno menos el porcentaje de falsos positivos) - deben haber sido estimado en una gran cohorte de sujetos. La evidencia empírica en un alto número de sujetos control no dopados es primordial, ya que se requiere una elevada especificidad en un entorno antidopaje (para evitar acusar falsamente a un inocente).

En tercer lugar, los componentes de las variaciones del biomarcador deben ser conocidos bajo las condiciones en las cuales se siguen los protocolos. Algunos marcadores son conocidos por ser estables en el tiempo cuando se miden en el mismo individuo, para el cual se presentan solo pequeñas varianzas.

El seguimiento temporal de los biomarcadores es particularmente de interés con las variaciones intra-individual que son significativamente menores que las variaciones entre sujetos. La importancia de un seguimiento longitudinal deberá haber sido evaluada en ensayos clínicos longitudinales mediante la medición de la proporción de sujetos dentro de las variaciones entre sujetos.

En cuarto lugar, en una población muy heterogénea, la variabilidad entre sujetos puede reducirse significativamente si se comprende la naturaleza de los factores que influyen en el marcador. Por ejemplo, se esperan valores más altos del marcador hemoglobina (HGB) para los hombres que para las mujeres. Por lo tanto, las relaciones causales entre los factores heterogéneos y el marcador tales como la edad y el género deben haber sido evaluados. Aunque se conoce que algunos factores tales como el origen étnico y la información de determinación del genotipo pueden estar relacionados con los valores de algunos marcadores biológicos medidos, los mismos actualmente no se recogen en el PBA debido a cuestiones de privacidad. Por otra parte, los factores de confusión se encuentran dentro de aquellos que no están en la causa investigada - dopaje o enfermedad - que se sabe que tienen una influencia en el marcador. Por ejemplo, se conoce que la exposición transitoria a la altitud modifica los marcadores de la eritropoyesis. El conocimiento de los factores de confusión que cambian de una prueba a la siguiente suelen dar lugar a una disminución de la variación intra-sujeto<sup>28</sup>.

### **Cómo revisar un ABP?**

La interpretación de la información almacenada en el ABP es un problema típico de la evaluación de la evidencia científica en condiciones de incertidumbre. En los ensayos clínicos, los voluntarios reciben un producto de dopaje y se observan variaciones en el biomarcadores: dopaje (la causa) induce diferencias en los parámetros (el efecto). El objetivo del PBA es establecer si un atleta se dopa o presenta una enfermedad mediante el examen de los registros históricos de las mediciones de los biomarcadores. Al contrario de los ensayos clínicos, este tipo de problema va en contra de la dirección

causal y el único razonamiento lógico que se puede aplicar aquí es el razonamiento bayesiano. Si un atleta recibe una transfusión de sangre (la causa), el valor de la hemoglobina biomarcador (HGB) aumenta (el efecto). Si se encuentra disponible un modelo que una causa y efecto a partir de datos empíricos obtenidos en un ensayo clínico longitudinal, el teorema de Bayes se puede utilizar para seguir la dirección que es opuesta a la de la causalidad y para determinar si un aumento de la HGB puede ser el resultado de una transfusión o es causada por variaciones naturales. En particular, la relación causal entre una actividad de dopaje (la causa) y la modificación inducida en los biomarcadores (el efecto) se puede formalizar y representar gráficamente por una red probabilística llamada red bayesiana. Las redes bayesianas permiten a las autoridades antidopaje tener en cuenta en primer lugar las variaciones naturales de los marcadores indirectos (a través de un formalismo matemático basado en probabilidades), y en segundo lugar la complejidad debido a la multiplicidad de causas y efectos de confusión (a través de una representación gráfica distribuida y flexible). La fuerza de este enfoque es que se basa en la prueba empírica sobre grandes poblaciones y protocolos validados.

### **¿Cómo son los rangos de referencia individuales establecidos en el ABP?**

Un ABP comprende una serie de pruebas obtenidos de un atleta que permite límites individuales que se establecen para cada biomarcador. Tan pronto como los nuevos datos se almacenan en el pasaporte, se utilizan técnicas de inferencia bayesiana de forma adaptativa para predecir los perfiles probables para muestras futuras. En particular, como se introducen los nuevos resultados de la prueba en el ABP, las técnicas de inferencia permiten cambiar progresivamente del patrón de comparación con una población hacia la determinación de los valores individuales. En cada momento en el tiempo, por ejemplo, en previsión de una prueba llevada a cabo justo antes de una competencia, es posible predecir los valores esperados para todos los biomarcadores en función de la información almacenada en el PBA.

Es necesario asegurar un entorno médico-legal, para asegurar una especificidad muy alta, debido a la presunción de inocencia y evitar acusar falsamente a un atleta inocente. En un esquema de decisión bayesiana, esto es equivalente a, por un lado, asumir una probabilidad previa de dopaje igual a

cero y, en segundo lugar, establecer rangos de referencias individuales para una alta especificidad. Típicamente, se elige una especificidad del 99%, con umbrales fijos individuales en los 0,5 y 99,5 percentiles de las distribuciones de predicción de los valores esperados de los biomarcadores para deportistas no dopados. En esta lógica, cualquier valor inferior a 0,5 o superior a 99,5 se considera anormal y se realiza un examen más profundo<sup>29</sup>.

Es importante tener en cuenta que estos intervalos de referencia individuales se conocen antes de la aplicación de una nueva prueba sucesiva.

### **¿Significa un resultado anormal del PBA la presencia de dopaje?**

No, por dos razones:

En primer lugar, porque la regla de decisión como se describe anteriormente no se basa en un hecho de probabilidad real de dopaje, sino en "cómo el perfil difiere de lo que se espera en los atletas no dopados". Esta diferencia conceptual es bien conocida en la ciencia forense para la evaluación de la evidencia científica: para condenar a un atleta únicamente un alto nivel de especificidad sería una falacia del razonamiento estadístico que resulta de la mala interpretación de la idea de múltiples ensayos. Un alto número de controles antidopaje, simplemente eleva la probabilidad de encontrar un resultado positivo por pura casualidad.

En segundo lugar, el dopaje no es la única causa posible para explicar una anomalía detectada. Se debe excluir en primer lugar, una condición patológica. En la hematología por ejemplo, la prevalencia de los trastornos de la sangre puede ser elevada en ciertas poblaciones en función de factores como la edad y origen étnico<sup>30</sup>.

### **¿Para el PBA, una regla de decisión puede ser definida en una verdadera probabilidad de dopaje?**

Sí, pero sólo en condiciones cuando la prevalencia de dopaje puede ser estimado con precisión. En el PBA, la norma adecuada para la toma de decisiones es el teorema de Bayes, [El Teorema de Bayes, dentro de la teoría probabilística, proporciona la distribución de probabilidad condicional de un evento "A" dado otro evento "B" (probabilidad posterior), en función de la distribución de probabilidad condicional del evento "B" dado "A" y de la distribución de probabilidad marginal del evento "A" (probabilidad simple)]. Partiendo de las fórmulas de probabilidad condicional y probabilidad conjunta

para eventos estadísticamente dependientes se procederá a enunciar el Teorema de Bayes, que se basa en la actualización de los grados de creencia en la recepción de nuevas pruebas, ( por lo general los nuevos resultados de las pruebas de antidopaje). En el proceso de adquisición de pruebas, el teorema de Bayes se utiliza para actualizar una "probabilidad previa de dopaje" a una "probabilidad posterior de dopaje". Una estimación precisa de la prevalencia de dopaje (que es la proporción de atletas dopados en una población bien definida) por lo general se puede utilizar para la probabilidad previa de dopaje <sup>31</sup>.

Puede pensarse que sólo una prueba capaz de identificar fácilmente el dopaje pudiera ser utilizada para estimar la prevalencia de dopaje. Presentemos un ejemplo sencillo para demostrar lo contrario. Supongamos que 200 ciclistas han sido analizados antes de la salida de un Grand Tour. El hematocrito de una población compuesta por atletas de resistencia de elite masculinos de raza blanca que viven a baja altura está bien descrita por una distribución normal, con una media del 44% y una desviación estándar de 2,7%. Por lo tanto, para una población con una prevalencia cero, menos del 4% de estos atletas debe presentar un hematocrito naturalmente mayor que 49%. Supongamos entonces que de los resultados de la prueba realizada 152 valores de hematocrito son superiores al 49%. Un total de 48 atletas presentaron un hematocrito por debajo de 49% de esa población, sólo alrededor de 2 atletas deberían haber tenido un hematocrito de forma natural mayor al 49%. Una estimación aproximada de la prevalencia es, por tanto,  $(152-2)/200 = 75\%$ . Este es un ejemplo simplista (en realidad sesgado) y en la literatura se han descrito métodos poderosos para estimar la prevalencia precisa.

### **¿Cuál es la lógica de la incertidumbre en el ABP?**

El paradigma actual en el trabajo antidopaje sigue las mismas líneas de razonamiento que el cambio de paradigma que se observa en las ciencias forenses en general, a partir de supuestos arcaicos de la certeza absoluta y la perfección de una base empírica y probabilística más defendible. Una de la principal función de los científicos forenses es asesorar a los tomadores de decisiones sobre la importancia de sus hallazgos a través de la evaluación de las incertidumbres asociadas con las inferencias que pueden extraerse de los valores de prueba. Para esta tarea, muchos científicos forenses consideran que

la teoría de la probabilidad y la regla de Bayes son los conceptos fundamentales que deben regir su razonamiento. En contra de lo que se piensa a veces, a primera vista, los científicos forenses no ven los números en el razonamiento probabilístico como importantes por sí mismos, lo que es importante es que un marco probabilístico proporciona reglas de razonamiento para comprobar las consecuencias lógicas de algunas proposiciones. En particular, para el PBA, las redes probabilísticas gráficas tienen las propiedades adecuadas para modelar en primer lugar, las variaciones naturales de los marcadores de dopaje (a través de un formalismo matemático basado en probabilidades), y en segundo lugar la complejidad debido a la multiplicidad de causas y efectos de confusión (a través de una distribuida y representación gráfica flexible)<sup>32, 33</sup>.

### **¿Qué es el pasaporte hematológico del atleta?**

El pasaporte hematológico del atleta (PHA) es el módulo de la PBA que recopila información sobre los marcadores de la eritropoyesis medidos en muestras de sangre. El PHA tiene la sensibilidad para identificar entre otros métodos de dopaje sanguíneo la eritropoyetina recombinante, abuso y cualquier forma de transfusión de sangre o su manipulación. Actualmente en el Sistema de Gestión de la Administración Antidopaje (ADAMS) de la Agencia Mundial Antidopaje, se recogen los siguientes parámetros resultantes de un conteo sanguíneo completo para el PHA:

HCT: hematocrito;

HGB: La hemoglobina;

RBC: Recuento de células rojas de la sangre;

RET%: El porcentaje de reticulocitos;

RET #: Conteo de los reticulocitos;

MCV: Volumen corpuscular medio;

MCH: Hemoglobina corpuscular media;

MCHC: Concentración media de hemoglobina corpuscular.

Además, los marcadores multiparamétricos OFF-score (índice de estimulación) y ABPS (Score del perfil anormal sanguíneo) que se calcularon a partir de este conjunto de parámetros.

A pesar de que se identifican todos los parámetros durante el análisis de una muestra de sangre, sólo los marcadores HGB y OFF-score cumplen hoy las

condiciones potencialmente para sancionar a un atleta. Los otros marcadores son utilizados por el panel de expertos independientes, como prueba adicional para distinguir entre dopaje sanguíneo, la calidad alterada de la muestra de sangre (por ejemplo. Hemólisis) y/o la identificación de una posible condición patológica.

Existen seis factores heterogéneos y de confusión para el PHA:

Género (factor fijo)

Origen étnico (factor fijo)

Edad (factor fijo)

Altitud (factor variable en el tiempo)

Tipo de deporte (factor fijo)

### **¿Qué es el pasaporte esteroidal del atleta?**

El Pasaporte Esteroidal del Atleta (PSA) es el módulo de la PBA que recopila información sobre los marcadores de un metabolismo alterado de los esteroides endógenos medidos en muestras de orina. El PSA tiene la sensibilidad para identificar el dopaje con testosterona y sus precursores, los fármacos que actúan como antagonistas del receptor de estrógeno y los inhibidores de aromatasa. En Cuba, tal como sucede en otros países, el PSA es prácticamente el principal objetivo dentro de la analítica del laboratorio para el control antidoping.

Existen 6 parámetros básicos del PSA:

T: testosterona

Epit: epitestosterona

R: androsterona

E: etiocolanolona

5A-diol: 5 A-androstanodiol

5A-diol: 5 A-androstanodiol

### **A los que pueden añadir los siguientes:**

DHT: dihidrotestosterona

DHEA: dehidroepiandrosterona

### **En el PSA también se pueden incluir:**

Las relaciones asociadas T/Epit, A/E, 5A-diol/5A-diol, A/T que se calculan a partir de estas concentraciones. A excepción de la T/Epit que se ha utilizado durante muchos años para detectar el abuso de los atletas con testosterona, el PSA se encuentra actualmente en la etapa de un proyecto piloto.

### **¿Qué es el pasaporte endocrinológico del atleta?**

Aparte de un perfil de esteroides en la orina, el pasaporte endocrinológico del atleta también incluye información sobre los marcadores de abuso de la hormona de crecimiento medida en la sangre. Los marcadores tales como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), de tipo 3 pro-colágeno (P-III-P), factor de crecimiento similar a la insulina de unión a proteínas 2 IGFBP-2), factor de crecimiento similar a la insulina proteína 3 de unión (IGFBP-3) y telopéptido reticulado carboxiterminal del colágeno tipo I (CIFT) han demostrado ser sensibles al dopaje con hormona de crecimiento en ensayos clínicos longitudinales. Este trabajo se encuentra todavía en la etapa de desarrollo en la red de laboratorios acreditados de la AMA<sup>34</sup>.

### **¿Qué es un buen plan de distribución de pruebas para el PBA?**

Como se ha demostrado en los datos presentados en el presente trabajo de revisión y actualización, un programa de PBA tiene sentido sólo si es pilotado por personas con conocimientos calificados tanto en hematología como en analítica y procesamientos estadísticos. El momento crucial para que el efecto disuasorio óptimo PBA surta su efecto, es durante el desarrollo de las pruebas. Para el PBA, es preferible tener 4-5 pruebas realizadas cada año de un plan de distribución bien pensado y pruebas inteligentes, que muchos resultados de pruebas programadas al azar que sería un desperdicio de recursos y diluiría la información pertinente. Los datos ya disponibles en el PBA, junto con el calendario de competencia aplicable al atleta y otra información no analítica deben sustentar la planificación de los controles. Las preguntas adicionales que requieren un personal calificado para optimizar las inversiones y los recursos empleados para el PBA y la lucha contra el dopaje en general son: cuál es la muestra biológica (sangre, suero, plasma y / u orina), qué número de muestras (1 o 2), que análisis adicional se solicitará a los laboratorios (recuento sanguíneo completo, CERA en la sangre o suero, muestreos temporales de la orina, la hormona del crecimiento en el suero y la relación isotópica por espectrometría de masas en la orina, etc ).

El pasaporte sanguíneo tiene por objeto detectar cualquier modificación de la eritropoyesis, ya sea por transfusión sanguínea o por el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, tales como la eritropoyetina recombinante (rEPO).

El PBA se puede utilizar para la detección inteligente, para sancionar, para la protección de la salud, y a su vez, para la disuasión.

Se puede utilizar para la detección inteligente porque las organizaciones antidopaje (OAD) pueden utilizar los datos del pasaporte para definir perfiles biológicos sospechosos e identificar los atletas que tienen tales perfiles. Se puede utilizar para sancionador debido a que el peso de la evidencia del PBA puede ser suficientemente alto en algunos casos para probar más allá de toda duda razonable que un atleta está dopado. El PBA se puede utilizar para la protección de la salud, ya que proporciona una visión directa del impacto del dopaje en la fisiología del atleta. Por último, puede ser utilizado para la disuasión porque el dopaje deja huellas dactilares biológica imborrables, que impiden que los atletas se dopen impunemente.

Cada federación tiene sus propios protocolos preanalíticos y analíticos internos. Los laboratorios que realizan pruebas para el control antidoping y análisis para las federaciones deportivas han adquirido experiencia considerable. Esta experiencia indica que la mayoría de las condiciones preanalíticas y analíticas que se habían establecido en hospitales y clínicas eran lo suficientemente exigente para cumplir con las normas forenses necesarios para el análisis antidoping. La experiencia adquirida a lo largo del tiempo por la comunidad antidopaje dio lugar al establecimiento de rigurosos protocolos. Estos protocolos se presentaron por un período de más de 2 años a muchos expertos en el campo de laboratorios hematología y fueron acreditados oficialmente por el Agencia Mundial Antidopaje (AMA) en 2009 .

Por la protección de los deportistas, los criterios son conservadores, y los criterios de aceptación para los análisis de sangre en el nivel de laboratorio son extremadamente selectivos. Por esta razón, 5% -8% de las muestras fueron rechazadas durante el primer año de aplicación del pasaporte sanguíneo, (respuesta analítica en un tiempo demasiado largo, la temperatura de transporte bajo condiciones incorrectas, documentación, muestras de sangre analizado sólo una vez, y así sucesivamente). Actualmente, un número mucho

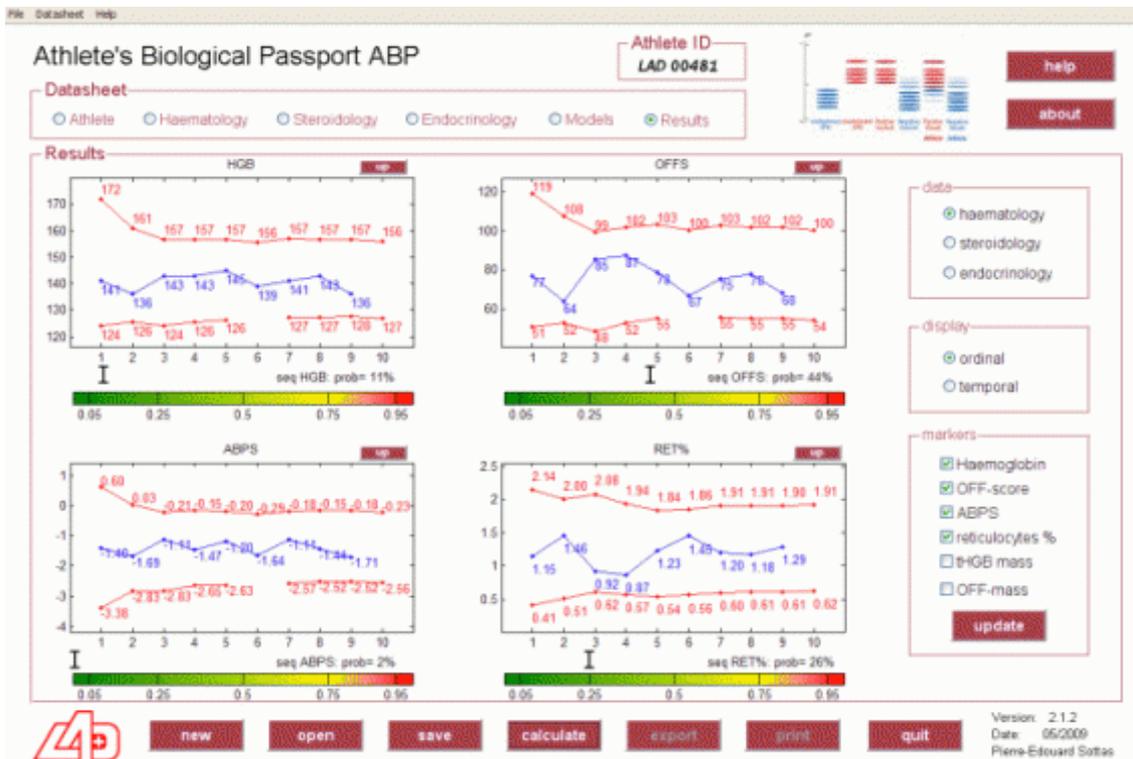
menor de muestras son rechazadas, porque todas las partes interesadas se han vuelto más experimentadas y se han establecido sistemas eficientes para la extracción, transporte y conservación de las muestras de sangre.

El pasaporte sanguíneo se ha desarrollado utilizando los datos obtenidos de muchos ensayos clínicos y ha sido validado por publicaciones científicas. Se han aplicado los métodos estándar de validación cruzada para determinar la sensibilidad y la especificidad del modelo Bayesiano adaptativo.

### ¿Cómo se analizan los registros en los gráficos obtenidos?

En la imagen que se muestra a continuación podemos ver las gráficas correspondientes al perfil hematológico de un deportista. Las líneas rojas representan los valores normales admisibles y la línea azul representa los valores obtenidos en los diferentes controles a lo largo del tiempo, cuando esta línea azul se cruza por arriba o por debajo con una de las líneas rojas se considera un resultado anormal. Bajo cada gráfica aparece el porcentaje de probabilidad de manipulación de dicho valor.

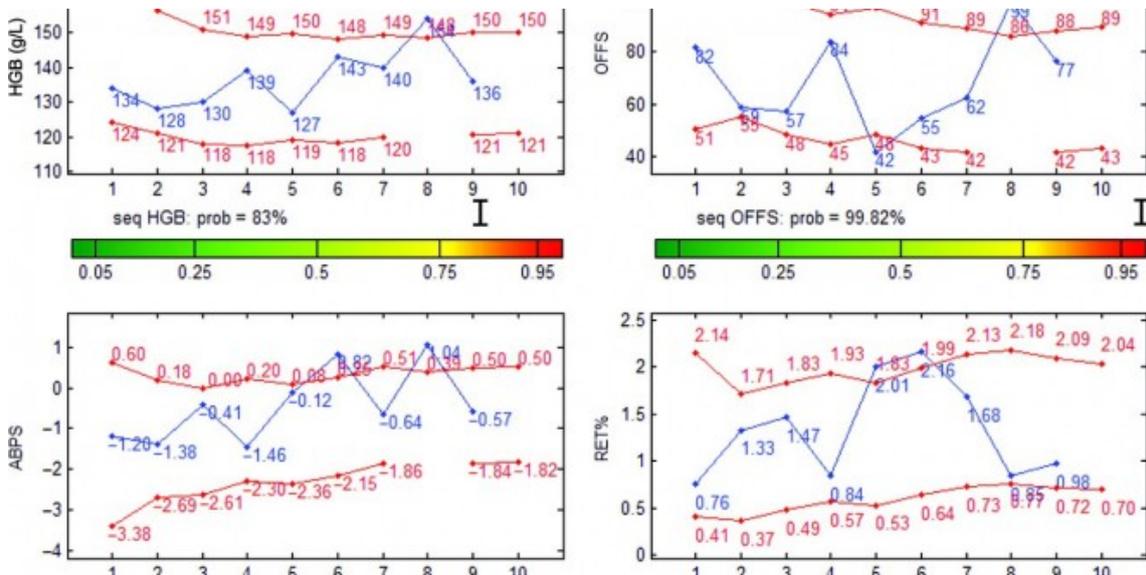
Con el análisis de estos datos no solo se buscan valores anormales, básicamente lo que se buscan son variaciones anormales en los parámetros bioquímicos del atleta que no pueden ser provocadas sin el concurso de sustancias exógenas que los alteren de manera anormal.



Muestra del módulo hematológico del pasaporte biológico de un ciclista. Fuente Mario Zorzoli (22).

En este punto hay que decir también que un resultado anormal en el pasaporte biológico no implica necesariamente la existencia de dopaje, ya que **hay otras causas como las alteraciones fisiológicas tras el ejercicio o las patológicas que pueden explicar estas desviaciones de lo esperado**, por esta razón cuando se encuentra un resultado anormal, es un comité de expertos el que estudia el caso y dictamina una resolución al respecto.

En la figura que se muestra a continuación se muestran los resultados de pruebas realizadas a un deportistas bajo sospechas de haber utilizado sustancias dopantes.



Muestra del módulo hematológico del pasaporte biológico de un ciclista. Fuente Mario Zorzoli(22).

### Las fisuras en los métodos de detección de sustancias y métodos prohibidos

Hasta el presente todos los métodos utilizados para detectar el uso de sustancias prohibidas en el deporte presentan diferentes niveles de fisuras las cuales alcanzan incluso al pasaporte biológico, considerado actualmente como el arma más potente en la lucha contra el dopaje, pero que no es infalible<sup>35</sup>.

En un experimento impulsado por Pierre Sallet, de la Asociación de Deportistas por la Transparencia, con el beneplácito de la Agencia Mundial Antidopaje se mostraba cómo ocho deportistas voluntarios de varias modalidades eran dopados bajo supervisión médica durante 29 días. A los voluntarios, tras una completa analítica previa para establecer el punto de partida, **se les suministró EPO, hormona de crecimiento, transfusiones sanguíneas, esteroides y corticoides** durante casi un mes. Diferentes pruebas de esfuerzo, como una contra reloj de 14 km en bicicleta estática o una carrera de tres kilómetros en estera, a las que se sometieron produjeron mejorías y rendimiento notables.

Finalizado el período de administración de sustancias, unos **nuevos análisis no mostraban resultados especialmente anómalos** en ninguno de los ocho participantes. Un estudio profundo de sus perfiles sanguíneos mostraron que ninguno hubiera presentado fallas o anomalías en su pasaporte biológico, por lo cual los directores del experimento concluyeron que "Un pasaporte limpio no es necesariamente el pasaporte de un atleta limpio".

### **¿Cuáles son las desventajas del pasaporte biológico del atleta?**

La implementación del pasaporte biológico del atleta representa una enorme carga económica a los países con laboratorios acreditados por la AMA. Si el PBA definitivamente llega a imponerse como obligatorio para los laboratorios acreditados, estos tendrán que adquirir equipos costosos para el análisis diferencial de muestras sanguíneas y sistemas inmunoenzimáticos (ELISA) para las determinaciones hormonales. La no adquisición de estos equipos por limitaciones económicas pudiera motivar la pérdida de la acreditación de muchos laboratorios.

Otra desventaja del PBA radica en el alto costo por sus gastos por extracción, traslado y conservación de las muestras de sangre y orina, pues se debe considerar a cada deportista en forma individual (no ocurre) y no en forma general. Por otra parte, el deportista carece de defensa. A los deportistas no se les podría culpar con **un método que se basa en las probabilidades y no en la certeza** como el método actual<sup>36</sup>.

## Referencias bibliográficas.

1. WADA. Athlete biological passport operating guidelines and compilation of required elements, V2.1. <http://www.wada-ama.org> (Accessed Mar 2011).
2. Sottas PE, Robinson N, Giraud S, Taroni F, Kamber M, Mangin P, Saugy M. Statistical classification of abnormal blood profiles in athletes. *Int J Biostat* 2006;2:3-6.
3. Sottas PE, Saudan C, Schweizer C, Baume N, Mangin P, Saugy M. From population- to subjectbased limits of T/E ratio to detect testosterone abuse in elite sports. *Forensic Sci Int* 2008;174: 166 –72.
4. Robinson N, Sottas PE, Mangin P, Saugy M. Bayesian detection of abnormal hematological values to introduce a no-start rule for heterogeneous populations of athletes. *Haematologica* 2007;92:1143–4.
5. WADA. December 2013. <http://www.wada-ama.org/en/Science-Medicine/Athlete-Biological-Passport/Q-A-on-the-Athlete-Biological-Passport/>
6. Nicolas Leuenberger, Christian Reichel, Françoise Lasne. Detection of erythropoiesis-stimulating agents in human anti-doping control: past, present and future. *Bioanalysis* 2012;13:1565-1575 (doi: 10.4155/bio.12.153)
7. Theodore Friedmann, Ulrich Flenker, Costas Georgakopoulos, Mohammed Alsayrafi, Pierre-Edouard Sottas, Stephen A Williams, y Rosalynn Gill D. Evolving concepts and techniques for anti-doping. *Bioanálisis* , 2012;13:1667-1680 (doi: 10.4155 / bio.12.146)
8. Pierre-Edouard Sottas and Alan Verneq. Current implementation and future of the Athlete Biological Passport. *Bioanalysis* 2012;13:1645-1652 (doi: 10.4155/bio.12.130)
9. Such-Sanmartín G, Bosch J, Segura J, Gutiérrez-Gallego R. Growth hormone abuse and biological passport: is mannan-binding lectin a complementary candidate?. *Clin J Sport Med* 2011; 21 (5):441-3.
10. Saugy M L, Carsten RN. Monitoring of biological markers indicative of doping: the athlete biological passport. *British Journal of Sports Medicine* 2014; 10:18-28.
11. Bejder J, Hoffmann M F, Ashenden M, Nordsborg N B, Karstoft K, Mørkeberg J. Acute hyperhydration reduces athlete biological passport OFF-hr

score. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2016; 3:338-348

**12.** Mavromati D. Indirect detection methods for doping from a legal perspective: the case of the Athlete Biological Passport. *International Journal of Sport Policy*, 2014; 2:241-259.

**13.** Alsaadi K, Voss SC, Kraiem S, Alwahaibi A , Alyazedi S, Dbes N, Goebel R, Mohamed-Ali V, Alsowaidi S . The effect of fasting during Ramadan on parameters of the haematological and steroidal modules of the athletes biological passport - a pilot study. *Drug Testing and Analysis*, 2015; 7 (11-12): 1017-24.

**14.** Verneq, AR. The Athlete Biological Passport: an integral element of innovative strategies in antidoping. *British Journal of Sports Medicine*, 2014; 10:1-13.

**15.** Bonne TC, Lundby C, Lundby AK, Sander M, Bejder J, Nordsborg NB. Altitude training causes haematological fluctuations with relevance for the Athlete Biological Passport. *Drug Testing And Analysis*, 2015; 7(8):655-62.

**16.** Viret M. Athlete Biological Passport: A Paradigm Shift?. *Evidence in Anti-Doping at the Intersection of Science & Law*; 2016:727-778.

**17.** Bejder J, Hoffmann MF, Ashenden M, Nordsborg NB, Karstoft K, Mørkeberg J. Acute hyperhydration reduces athlete biological passport OFF-hr score. *Scandinavian Journal Of Medicine & Science In Sports*, 2015 Mar 13. *Date of Electronic Publication*: 2015 Mar 13.

**18.** Schumacher YO, Garvican A, Christian R, Lobigs LM, Qi J, Fan R. High altitude, prolonged exercise, and the athlete biological passport. *Drug Testing And Analysis*, 2015;7(1):48-55.

**19.** Carolina Dizioli Rodrigues de Oliveira CD, Andre Valle de Bairros AV, Yonamine M. Blood Doping: Risks to Athletes' Health and Strategies for Detection *Substance Use & Misuse*, 2014;49:1168–1181, DOI: 10.3109/10826084.2014.903754.

**20.** Imperlini E, Alfieri A, Spaziani S, Martone D, Parisi A, Orru S, Buono P. DHT and IGF-1 in peripheral blood lymphocytes: new markers for the biological passport of athletes. *Journal of Biological Regulators And Homeostatic Agents*, 2013; 27 (3):757-70.

- 21.** Schumacher YO, Garvican LA, Christian RL, Louisa M, Qi J, Fan R. High altitude, prolonged exercise, and the athlete biological passport. *Drug Testing & Analysis*; 2015, (7)1:48-55.
- 22.** Zorzoli M, Pipe A, Garnier P Y, Vouillamoz M, Dvorak J. Practical experience with the implementation of an athlete's biological profile in athletics, cycling, football and swimming. *British Journal of Sports Medicine* 2014; 48(10):15-25.
- 23.** Schumacher YO, Saugy M, Pottgiesser T, Robinson N. Detection of EPO doping and blood doping: the haematological module of the Athlete Biological Passport. *Drug Testing And Analysis*, 2012;4(11):846-53.
- 24-** Strahm E. Steroid profiles of professional soccer players: an international comparative study. *British Journal of Sports Medicine*, 2009;43(14):1126-1131
- 25-** Pitsiladis YP, Durussel J, Rabin O. An integrative 'Omics' solution to the detection of recombinant human erythropoietin and blood doping. *Br J Sports Med* 2014;48:856–861. doi:10.1136/bjsports-2014-093529
- 26-** Reichel C. Detection of peptidic erythropoiesis-stimulating agents in sport. *Br J Sports Med* 2014;48:842–847. doi:10.1136/bjsports-2014-093555
- 27-** Christensen B, Ludvigsen M, Nellemann B, Kopchick JJ., Honoré B, Jens Otto L. Jørgensen OLJ. Serum Proteomic Changes after Randomized Prolonged Erythropoietin Treatment and/or Endurance Training: Detection of Novel Biomarkers. *PLOS ONE* 2015;| DOI:10.1371/journal.pone.0117119
- 28-** Pottgiesser T, Schumacher YO. Current strategies of blood doping detection. *Anal Bioanal Chem* 2013; 405:9625–9639 DOI 10.1007/s00216-013-7270-x
- 29-** Martial Saugy M, Lundby C, Robinson N. Monitoring of biological markers indicative of doping: the athlete biological passport. *Br J Sports Med* 2014;48:827–832. doi:10.1136/bjsports-2014-093512
- 30-** Vernec AR. The Athlete Biological Passport: an integral element of innovative strategies in antidoping *Br J Sports Med* 2014;48:817–819. doi:10.1136/bjsports-2014-093560
- 31-** Schumacher YO, Saugy M, Pottgiessera T, Robinson N. Detection of EPO doping and blood doping: the haematological module of the Athlete Biological Passport. *Drug Test. Analysis* 2012, 4:846–853

- 32-** Schumacher YO, Onofrio Giuseppe. Scientific Expertise and the Athlete Biological Passport: 3 Years of Experience. *Clinical Chemistry* 2012; 58:6 979–985
- 33-** Sottas PE, Robinson N, Rabin O, Saugy M. The Athlete Biological Passport. *Clinical Chemistry* 2011;57:7 969–976
- 34-** Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello VE, Gomez-Cabrera MC, Viña J. Current limitations of the Athlete's Biological Passport use in sports. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(9):1413–1415. DOI 10.1515/CCLM.2011.609
- 35-** Lippi Gand, Plebani M. Athlete's biological passport: to test or not to test? *Clin Chem Lab Med* 2011;49(9):1393–1395.
- 36-** Robinson N, Saugy M, Vernec A, Sottas PE. The Athlete Biological Passport: An Effective Tool in the Fight against Doping. *Clinical Chemistry* 2011; 57:6 830–832