

USO VETERINARIO DE LA ERITROPOYETINA: ENTRE LA TERAPIA Y EL DOPING.

Veterinary use of erythropoietin: between therapy and doping.

Maureth Liney Peña Gonzalez¹, Martín Orlando Pulido Medellín² y Shirley Gigiola Cruz Rubio³

Artículo de Reflexión



Recibido 21 de enero de 2019.
Aceptado 15 de marzo de 2019.

¹Universidad de Boyacá, estudiante de pregrado
 <https://orcid.org/0000-0002-7194-4346>

²Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Médico Veterinario, Mg en Ciencias Biológicas.
 <https://orcid.org/0000-0003-4989-1476>

³Universidad de Boyacá, Bacteriólogo y Laboratorista clínico, Esp. en Hematología, Mg en Educación. GRIBAC, línea de investigación en Salud y bienestar integral.
 <https://orcid.org/0000-0003-2964-0602>

Como citar:

PEÑA GONZALEZ, M. L., *et al.* Uso veterinario de la eritropoyetina: entre la terapia y el doping. En: Revista Facultad Ciencias Agropecuarias – FAGROPEC. Universidad de la Amazonia, Florencia – Caquetá. Volumen 11 enero-junio, 2019. Pp. 43-53. ISSN-Revista en Línea: 2539-178X

*Autor para correspondencia:

RESUMEN

La eritropoyetina es una hormona glicoproteica, utilizada como terapia biológica cuya función principal es la regulación del proceso de la eritropoyesis y la inhibición de la apoptosis, es usada también como método de dopaje al aumentar la masa eritroide lo cual mejora las capacidades físicas en competencia de los caballos de carrera. Sus adversos que van desde la formación de coágulos hasta la muerte del animal. La investigación, tuvo como objetivo describir las implicaciones de la eritropoyetina como terapia biológica y/o método de dopaje de caballos de carrera; que desarrollada mediante la búsqueda de artículos en revistas científicas y bases de datos como Elsevier, pubmed y scielo validando palabras claves en DeCS como altitud, caballos, doping, eritropoyetina e hipoxia, teniendo en cuenta criterios de inclusión como la vigencia en tiempo seleccionado y la exclusión de textos incompletos, obteniéndose como resultado la identificación de 80 artículos relacionados con los criterios de inclusión, de los que se seleccionaron los 40 más relevantes y finalmente se concluyó que la eritropoyetina es una hormona fundamental que induce al comienzo de la eritropoyesis, aumenta la masa eritrocitaria y mejora el transporte de oxígeno a los tejidos; de manera ilícita mejora el desempeño en competencia y expone al animal a efectos secundarios y al personal responsable con implicaciones éticas y legales.

Palabras claves:

Altitud; Caballos; Doping; Hipoxia.

ABSTRACT

Erythropoietin is a glycoprotein hormone, used as a biological therapy whose main function is the regulation of the erythropoiesis process and the inhibition of apoptosis. It is also used as a doping method which improves competitive physical capacities of race horses by the increasing of the erythroid mass. Its adverse effects ranging from clot formation to the death of the animal. The research was aimed to describe the implications of erythropoietin as biological therapy and / or method of doping of racehorses. It was developed by searching for articles in scientific journals and databases such as Elsevier, pubmed and scielo validating key words in DeCS such as altitude, horses, doping, erythropoietin and hypoxia. Moreover, the inclusion criteria such as validity in selected time and the exclusion of incomplete texts were taken into account. As a result, the 80 articles related to the inclusion criteria were identified, from which the 40 most relevant were selected. Finally, it was concluded that erythropoietin is a fundamental

hormone that induces the onset of erythropoiesis, increases erythrocyte mass and improves oxygen transportation to the tissues; besides, unlawfully, it improves competition performance, exposing the animal to side effects and the responsible personnel to ethical and legal implications.

Keys words:

Altitude; Doping; Horse; Hypoxia.

INTRODUCCIÓN

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica cuya función principal es la regulación del proceso de la eritropoyesis mediante el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia de los progenitores eritroides. La EPO es usada como método de dopaje tanto en la medicina veterinaria como en la humana, que tiene como finalidad el aumento de la masa eritroide para una mayor captación de oxígeno, incrementando las capacidades físicas en competencia; sin embargo, la EPO se comporta como un factor de riesgo al ser administrada al animal y puede llegar a consecuencias muy graves o incluso la muerte (Aguilera, 1988). Por otra parte, también es usada como método terapéutico debido a sus múltiples funciones biológicas entre las cuales se encuentra la regulación de oxígeno para la función normal del organismo (Zanguña, Peralta y Cruz, 2016), el tratamiento para la anemia asociada con insuficiencia renal crónica, la protección de los tejidos a la isquemia entre otras.

La hipoxia se define como la disminución de los niveles de oxígeno disponible para las células del organismo, esto es debido a la exposición a alturas superiores de 1.700 m.s.n.m. con disminución de la presión parcial de O₂ en el aire y el subsecuente incremento en la eritropoyetina en circulación es considerado como un modelo bien estudiado y un paradigma de respuestas que involucran al organismo en su conjunto y pueden tener consecuencias diferentes en la salud y en la enfermedad. La hipoxia transitoria se produce mediante la realización de ejercicio o sepsis, y la hipoxia crónica se presenta por exposición a grandes alturas sobre el nivel del mar. Todo organismo vivo posee un mecanismo de homeostasis de oxígeno esencial para la producción de energía y supervivencia el cual es identificado como el factor inducible por hipoxia (HIF-1) que al activarse en disminución de oxígeno incrementa la expresión de genes específicos e induce cambios hormonales e incrementa la actividad enzimática (Caramelo *et al.*, 2006). Por esta razón el objetivo de esta revisión es describir las implicaciones de la eritropoyetina como terapia biológica y/o método de dopaje de caballos de carrera.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para lograr los propósitos de la investigación, se realizó la revisión de artículos científicos en inglés y español en bases de datos y revistas científicas iberoamericanas y bases de datos como Elsevier, Pubmed y Scielo, validando palabras claves como altitud, caballos, doping, eritropoyetina e hipoxia en DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud) y MeSH. Se efectuó un análisis bibliométrico de los artículos encontrados para su clasificación por tema de interés, autores y fechas de publicación. Como criterios de inclusión se tuvo: artículos de los años 2014 a 2019 en los idiomas español e inglés, y como criterio de exclusión: artículos que se encuentre el texto incompleto. Se emplearon artículos de años anteriores como aporte a la historia del tema a tratar.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Generalidades de Eritropoyetina

La EPO es una hormona glicoproteica considerada como el principal regulador fisiológico del proceso de maduración y diferenciación de los progenitores hematopoyéticos eritroides, está compuesta en el 70% de proteínas y 30% de carbohidratos, con 166 aminoácidos y peso molecular de 34-39 kilo Dalton (Kd) y circula en el plasma con una vida media de 7-8 horas (Caramelo et al., 2006). Se produce primariamente en las células peritubulares de la corteza renal, sin embargo, también se pueden producir pequeñas cantidades en los hepatocitos que rodean la vena hepática central y existen evidencias que tiene lugar a una pequeña contribución adicional por parte de los macrófagos de la médula ósea, los astrocitos, los ovarios y testículos (Bernal y Cruz, 2014; Burgos et al., 2004). Zanguña y colaboradores en 2016 evidencian que además del riñón, el hígado es el principal órgano productor de eritropoyetina en el feto.

Los primeros estudios sobre la EPO se centraron en los procesos que previenen la apoptosis de los precursores de los eritrocitos, especialmente en condiciones hipóxicas. Las células producen y secretan el factor inducible por la hipoxia (HIF-1), que es un complejo proteico y heterodímero relacionado con la transcripción que regula el incremento de genes específicos en presencia de bajas concentraciones de oxígeno (Bao *et al.*, 1999; Semenza, 2009).

La EPO también tiene un impacto en la diferenciación de las células neuronales y es esencial para el desarrollo neurológico normal (Rangarajan y Juul, 2014; Zhu *et al.*, 2009). En modelos animales, la EPO aumenta la proliferación de oligodendrocitos (Zhang *et al.*, 2010); además, tiene efectos neurotróficos, como la estimulación del recrecimiento axonal, la brotación dendrítica y la actividad eléctrica (Nekoui, *et al.*, 2015).

Por otro lado, la EPO puede desempeñar un papel importante en la trombocitopoyesis ya sea por inducir tanto la síntesis de ADN de los megacariocitos, como aumentar los procesos de formación citoplasmática y tener efecto sinérgico con la trombopoyetina para aumentar la proliferación de las unidades formadoras de megacariocitos (Broudy *et al.*, 1995).

La EPO aparte de tener un papel fundamental en la eritropoyesis, cumple otras funciones como el uso terapéutico ya que está disponible comercialmente como eritropoyetina humana recombinante (rhEPO). Su principal indicación es para pacientes con anemia asociada a insuficiencia renal crónica, además de forma ilícita es utilizada como agentes dopantes en humanos y animales principalmente en caballos (Geor y Weiss, 1993).

Eritropoyesis

La eritropoyesis es un proceso que involucra entre el 10 y el 30% de las células hematopoyéticas de la médula ósea, se realiza a partir de células madres pluripotentes mediante procesos complejos, inicialmente se originan las células progenitoras morfológicamente indiferenciadas dentro de las que se encuentran las unidades formadoras de brotes eritroides grandes y abundantes y las formadoras de colonias eritroides pequeñas y escasas y seguidamente a proeritroblastos y las células precursoras ya diferenciadas (Ashenden, 2000; Cabrera, 2009). La célula precursora inicial (proeritroblasto o pronormoblasto) realiza cuatro mitosis durante su proceso madurativo, durante el cual ocurre un

incremento progresivo de la concentración celular de hemoglobina (Bozzini, 1991).

A partir de cada proeritroblasto se producen 16 células maduras, el proeritroblasto y su progenie forman una "unidad eritropoyética" donde el normoblasto ortocromático pierde el núcleo y se transforma en 16 reticulocitos que ingresan como tales al torrente circulatorio; Finalmente, los reticulocitos se desarrollan entre 2-4 días y representan el estadio final de diferenciación de los eritrocitos maduros los cuales permanecerán en la sangre periférica por 120 días (Valdivia y Martínez, 2008; Márquez, Cruz y Vargas, 2018).

El contenido de hemoglobina reticulocitaria (CHr) es el marcador más directo de una adecuada síntesis de hemoglobina, la CHr también ha demostrado ser útil en la detección del doping por eritropoyetina o como un parámetro de control de terapia con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), utilizada principalmente en pacientes humanos y veterinarios con enfermedad renal crónica (Alonso, 2013;. Cardenas, 2003).

Hipoxia

La medicina a diferentes altitudes tiene gran relevancia en el campo humano como en el veterinario, ya que es importante conocer cómo influye la variación de la presión atmosférica a diferentes altitudes sobre el nivel del mar y sobre el organismo de los animales, en este caso los equinos. Varios aspectos del medio ambiente varían a medida que la altitud aumenta o disminuye, como la presión barométrica o también conocida como la presión atmosférica, la presión parcial de oxígeno, la temperatura y la alimentación entre otras (Maxwell y Salnikow, 2004). Cuando existe una disminución de los aspectos anteriormente mencionados se genera hipoxia en el organismo, la cual incluye mecanismos como la modificación en la expresión enzimática fundamentalmente un tipo especial de prolin hidroxilasas y el peróxido de hidrógeno que en condiciones de normoxia inducen la degradación de factor inducible por hipoxia HIF-1 α las cuales se adaptan en la producción de energía frente a una menor disponibilidad de oxígeno (Imraya, Wright y Subudhie, 2010).

La hipoxia desencadena una serie de señales que inducen la producción de EPO y su incremento sérico; esta hormona llegará a la médula ósea mediante la circulación sanguínea para estimular las células madre pluripotenciales y dar inicio al proceso de maduración eritroide con la intervención del hierro, la vitamina B12 el ácido fólico que se refleja directamente en el aumento de la masa eritroide para luego captar más oxígeno (Cabrera, 2009).

La regulación de la producción de la EPO se realiza con base en los cambios de las variaciones del oxígeno por la adaptación celular a la hipoxia de los factores inducibles por la hipoxia (HIF-1 y HIF-2) que tiene como función incrementar la transcripción de genes cuyos productos son proteínas que participan en los procesos de angiogénesis, eritropoyesis, proliferación celular, remodelación vascular y metabolismo energético, siendo los responsables de regular el oxígeno (Aguirre, 2013; Pérez *et al.*, 1997).

Fisiología del ejercicio en el caballo de resistencia.

Los estudios de las últimas décadas han demostrado un considerable avance en el conocimiento científico acerca de la adaptación fisiológica del atleta equino al ejercicio. Los numerosos y variados trabajos en los que ha sido posible caracterizar los cambios fisiológicos y bioquímicos en caballos

han sido observados posteriormente a competencias de velocidad, cabalgatas de resistencia, competencias de polo, de trote y salto. Lo obtenido luego de estos estudios ha demostrado que durante el ejercicio se producen diferentes cambios en la composición y distribución de los constituyentes del plasma que reflejan el nivel de adaptación cardiorrespiratoria y metabólica, destinados a lograr un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos, favorecer la remoción de los productos metabólicos de desecho y facilitar la pérdida de calor generado por el aumento de la actividad muscular (Martínez, 1989; Bergero, *et al.*, 2005).

Estos cambios presentan una limitada relación con la intensidad del trabajo realizado, la velocidad desarrollada, el tiempo de ejercicio y el nivel de entrenamiento; por lo anterior, el conocimiento adecuado de los fenómenos involucrados en la adaptación fisiológica y bioquímica al ejercicio proporciona las bases para aumentar el manejo de los programas de entrenamiento, la evaluación de la mejora del potencial y facilitar la comprensión de los procesos patológicos derivados del ejercicio (Essén, Gottlieb y Lindholm, 1999; Marlin, 1999).

Debido al prolongado tiempo en carrera, los fenómenos fisiológicos se producen en magnitud única, lo que hace que la competición deportiva genere mayor exigencia metabólica para el caballo. Durante la carrera deportiva el caballo realiza un gran número de contracciones musculares, esto causa que se aumente el metabolismo ya que al ser tan prolongado el tiempo en competencia, se induce a un consumo energético intenso, esto da lugar a la depleción grave de sustratos metabólicos desencadenando fatiga central y periférica (Foreman, 1998; Castejón, *et al.*, 2006).

Doping

El dopaje o doping es el consumo o utilización de sustancias y fármacos prohibidos destinados a aumentar las capacidades físicas de humanos y animales con el fin de alterar los resultados de las competiciones en las que participan. Una característica del doping es conseguir una recuperación rápida durante y después de la competición o por el contrario para disminuir el rendimiento por lo que se ven involucrados fines lucrativos, reconocimientos nacionales o internacionales (Rodríguez *et al.*, 2004; Cruz *et al.*, 2009). La necesidad del control antidopaje surgió debido al uso desmesurado de sustancias o fármacos que generaron en el caso de los humanos el fallecimiento de varios deportistas. No obstante, los primeros controles analíticos durante competición se realizaron en caballos de carreras en 1910 (Jausaund, Audran y Gareau, 1994; Tozaki *et al.*, 2019).

Los valores séricos de EPO endógena en caballos atletas como menciona Burgos-Delgadillo (2004) depende de múltiples variables como son las condiciones nutricionales o ambientales, razas, el grado de ejercicio, altura sobre el nivel del mar en la cual vive y entrena el animal, edad, sexo y el fin zootécnico, entre otras; para yeguas de salto, en la Ciudad de México, se establecieron los siguientes rangos de referencia Pre púberes: 5,3-7,9 U/L, púberes: 4,5-7,3 U/L y adultas: 6,5-8,3 U/L; la variedad biológica referida en la literatura es de 0 a 9 U/L según Jausaund P. (1994), por lo anterior valores superiores a este dato con evidente eritrocitosis se puede considerar como un signo de doping por EPO o rHuEPO (Joré *et al.*, 2017).

La identificación de las moléculas de EPO en suero y orina ha llevado a refinar las estrategias de doping en humanos y animales, Teruaki Tozaki (2019), reporta la implementación de la biología molecular y la genética con el desarrollo del Transgen eritropoyetina, el cual puede ser detectado por

PCR digital droplet, estas estrategias buscan principalmente evadir los controles tradicionales de dopaje (LA CONFERENCIA Mundial sobre el dopaje de Lausana resume su programa en seis puntos [Anónimo]). Las técnicas implementadas para la detección de doping relacionada con EPO y Activador del receptor de la eritropoyesis, epoetin alpha, betha, epoetin delta, darbe poetinalpha son ELISA, Cromatografía líquida y espectrometría de masas de alta resolución según lo reportado por Joré *et al.* (2017). Las normativas internacionales surgen de la Federación Ecuestre Internacional (FEI) la única autoridad de control de todos los eventos internacionales en las competencias de caballos (FragkakI *et al.*, 2017; Spanoudes y Diakakis, 2015).

Veterinarios, atletas, caballerizos, propietarios, gerentes, funcionarios y nuestras Federaciones Nacionales, estarán al pendiente de ayudar a combatir el dopaje equino y el uso inapropiado de sustancias prohibidas en competencias deportivas (Anderson, 2005). Según la FEI se da a conocer el listado de las sustancias más utilizadas para el dopaje en equinos y las categorías en las que se pueden dividir (Tabla 1).

Tabla 1. Listado de las sustancias más utilizadas en el dopaje en equinos.

| Tipos de sustancias | Sitio de acción |
|--|---|
| Sustancias capaces de actuar en uno de los sistemas del cuerpo. | Sistema nervioso, cardiovascular, respiratorio, digestivo, urinario, reproductivo, musculoesquelético, inmunológico, endocrino Antipiréticos Locales anestésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para reducir la inflamación y alterar la percepción del dolor. |
| Sustancias capaces de cubrir síntomas de enfermedades o síndromes. | Analgesicos y sustancias antiinflamatorias Sustancias que afectan la coagulación sanguínea y diuréticos para cubrir los síntomas del ejercicio inducido pulmonar hemorragia Sustancias citotóxicas, antihistamínicos, anestésicos locales, relajantes musculares, estimulantes respiratorios, hormonas sexuales, agentes anabólicos y corticosteroides. |

Fuente: Recuperado de Spanoudes (Κ. Σπανουδησ), Κ., & Diakakis (Ν.διακακησ), Ν. (2017). Equine doping: perceptions, adverse effects and Cyprus hippodrome case review for the years 2001-2010. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 66(1), 15-21.

Aspectos éticos

Hace falta la inclusión de cifras claras de uso en el país, datos relacionados específicamente con el contexto. Todos los veterinarios tienen un papel fundamental en el cual deben proteger no solo el bienestar de los animales bajo su cuidado, sino también la integridad de la profesión veterinaria, deben desempeñar un rol proactivo en la identificación y abordaje de problemas de bienestar, la investigación de métodos para reducir los deportes relacionados con las lesiones y en garantizar que el tratamiento de los atletas equinos se base en la evidencia y no en la economía (Anderson, 2009).

Los problemas éticos a los que se enfrentan los veterinarios constantemente incluyen problemas de confidencialidad, expectativas poco realistas de tratamiento, uso y abuso de medicamentos, y conflictos de deberes para con el caballo y su equipo al mando (Toutain, 2009).

Durante las competiciones equinas los deberes y obligaciones de los veterinarios están definidas por los organismos de regulación como FEI y el Departamento de Ciencia y Bienestar Equina de la

British Horseracing Authority (BHA) quien establece los requisitos de experiencia y competencia de los veterinarios de hipódromo para estar presentes en los días de la carrera para asesorar, monitorear el equipo y trabajar con los veterinarios que brindan atención clínica (Anjali, *et al.*, 2012).

En la medicina veterinaria existe un dilema ético para los veterinarios cuyo derecho a tomar una decisión autónoma sobre el mejor tratamiento dirigido a maximizar los conflictos de bienestar a largo plazo con el derecho del propietario o entrenador a tomar decisiones autónomas sobre sus animales (Chan y Harris, 2011). El veterinario puede tener diferentes prioridades que el propietario o entrenador el veterinario asistente y/o socio según las consideraciones de viabilidad de la práctica (Mclean y McGreevy, 2010).

Consecuencias legales

Los códigos de conducta profesional, como los de RCVS y la Asociación Americana de Medicina Veterinaria (AVMA, por sus siglas en inglés) cumplen un papel muy importante en el establecimiento de sistemas para abordar dilemas éticos comunes que pueden *proteger a los profesionales de demandas inaceptables y presiones externas* de un competidor sobre las necesidades clínicas del caballo, esto significa que un animal no apto puede llegar a participar en una competencia e incluso ganar, tal vez en detrimento de su salud. Según la definición de doping el Código mundial antidopaje establece las normas y principios concretos antidopaje que deben seguir las organizaciones responsables de adoptar, aplicar y hacer cumplir las normas antidopaje en sus respectivas jurisdicciones. (Sánchez y Pérez, 2015).

Cuando existe la presencia y uso de una sustancia o método prohibido de dopaje en el metabolismo del animal, la portabilidad de dichas sustancias por parte del personal responsable, el incumplimiento a la realización de controles, en la ayuda conspiración y también la obstaculización y falsificación de los procedimientos de control de dopaje implican una suspensión de licencia federativa por un período de dos años, y multa de varios de miles de euros o dólares ya que se consideran como infracciones muy graves (Vid. y Casado, 2003).

La infracción por parte de un Deportista o de otra Persona de una norma antidopaje puede suponer alguna o varias de las consecuencias siguientes:

1. Anulación significa, la invalidación de los resultados de un Deportista en una Competición o Acontecimiento concreto, con todas las consecuencias resultantes, como la retirada de las medallas, los puntos y los premios.
2. Suspensión significa que se prohíbe al Deportista o a otra Persona durante un periodo de tiempo determinado o a perpetuidad, participar, en calidad alguna, en ninguna competición o actividad y obtener financiación.
3. Suspensión Provisional significa que se prohíbe temporalmente al Deportista u otra persona participar en cualquier Competición o actividad hasta que se dicte la decisión definitiva en el procedimiento sancionador regulado en el artículo 39.
4. Consecuencias económicas significa una sanción económica impuesta por una infracción de las normas antidopaje o con el objeto de resarcirse de los costes asociados a dicha infracción.
5. Divulgación o Información Pública significa la difusión o distribución de información al público general o a Personas no incluidas en el Personal autorizado a tener notificaciones previas de

acuerdo con el Artículo 14 del Código Mundial Antidopaje (Pérez, 2009).

CONCLUSIÓN

La EPO es una hormona importante que induce al comienzo de la eritropoyesis generando un aumento en la masa eritrocitaria que causa una mayor oxigenación a los tejidos. Es utilizada como doping en las carreras de caballos debido a sus efectos que alteran positivamente el rendimiento físico en competición y negativamente también conlleva a consecuencias graves como formación de coágulos o incluso la muerte en cuanto a la salud del caballo, así como las implicaciones legales, la anulación de premios, medallas o trofeos, la suspensión del deportista de la competencia y divulgación de información lo que conlleva al detrimento de los responsables encargados debido a su uso ilícito. Por esta razón se recomienda como medida lícita el entrenamiento a niveles mayores de 2.000 m.s.n.m. y así no se acarrearán consecuencias negativas para la salud del animal ni del responsable a cargo.

LITERATURA CITADA

AGUILERA, JC. Eritropoyetina humana recombinante. Biseden. Vol. 7. 1988. Pp. 5-10.

AGUIRRE, E. Influencia de la hipoxia sobre el metabolismo óseo. Rol central del factor inducible por hipoxia. *An Fac med.* 2013;74(4):321-5.

ALONSO, M. Índices Reticulocitarios: Fracción inmadura de reticulocitos (FIR), Contenido de Hemoglobina de Reticulocitos (CHr). *Hematología*, Vol. 17 N° 1. 2013. Pp. 67-69.

ANDERSON, L. Writing a new code of ethics for sports physicians: Principles and challenges *British Journal of Sports Medicine*, 43 (2009), Pp. 1079-1082.

ANDERSON, D. Gerrard Ethical issues concerning New Zealand sports doctors. *Journal of Medical Ethics*, 31. 2005. Pp. 88-92.

ANJALI, M., MURTHY, M., JAMES, P., & JOSEPH, A. Ethics in Sports Medicine. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2012. 70(1):56-9.

ANÓNIMO. La Conferencia Mundial sobre el dopaje de Lausana resume su programa en seis puntos. 1999. {En línea}. {10 de Noviembre de 2019} Disponible en: <https://cutt.ly/ayEl0qw>

ANÓNIMO. Veterinary Regulations. *Federacion Ecuestre Internacional*. 2009. {En línea}. {12 de Noviembre de 2019} Disponible en: <https://www.fei.org/>

ASHENDEN, M., DOBSON, P., BOSTON, T., EMSLIE, K., TROUT, J., HAHN, A. Simulated moderate altitude elevates serum erythropoietin but does not increase reticulocyte production in well-trained runners. *Eur J Appl Physiol*. 2000. 81(5): Pp.428-35.

BAO, H., JACOBS-HELBER, S., LAWSON, A., PENTA, K., WICKREMA, A., & SAWYER, S. Protein kinase B (c-Akt), phosphatidylinositol 3-kinase, and STAT5 are activated by erythropoietin (EPO) in HCD57 erythroid cells but are constitutively active in an EPO-independent, apoptosis-resistant subclone (HCD57-SREI cells). *Blood*. 93(11). 1999. Pp.3757-73. {En línea}. Disponible en: <https://cutt.ly/GyEkT3r>

BERGERO, D., ASSENZA, A., SCHIAVONE, A., PICCIONE, G., PERONA, G., & CAOLA, G. Amino Acid concentrations in blood serum of horses performing long lasting low-intensity exercise. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2005; 89(3-6)(146-50.)

BERNAL, Martha., & CRUZ, Shirley. Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta. *Revista Investig. Salud Univ. Boyacá.* 2014; 1(1) Pp. 73 – 96. {En línea}. Disponible en: <https://cutt.ly/oyEj32h>

BOZZINI, C. Regulación de la eritropoyesis en roedores con policitemia inducida por hipertransfusión o por exposición crónica a hipobaría. tesis doctoral. Buenos aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias exactas y naturales. Report No.: 2432. 1991.

BROUDY, V., LIN, N., & KAUSHANSKY, K. Thrombopoietin (c.mpl ligand) acts synergistically with erythropoietin, stem cell factor and IL-11 to enhance murine megakaryocytic colony growth and increases megakaryocytic ploidy in vitro. *Blood* 1995; 85: 1719. {En línea}. Disponible en: <https://cutt.ly/VyElhNn>

BURGOS, Juan., VILLAGRÁN, Carlos., NAVARRO, Jaime., & CORTÉS, Felipe. Caracterización de la concentración de eritropoyetina (EPO) en suero sanguíneo de yeguas de salto, en la Ciudad de México, D.F. *Rev Sanid Milit Mex.* 2004. 58(4). Pp. 342-348. {En línea}. Disponible en: <https://cutt.ly/ZyEkaEe>

CABRERA GARCÍA. Eritropoyetina: revisión de indicaciones. *InfTer Sist Nac salud.* 2009;33. Pp. 3-9.

CARAMELO, Carlos., PEÑA, Juan., CASTILLA, Angeles., JUSTO, Soledad., DE SOLIS, Alain., NERIA, Fernando., PEÑATE, Silvia., & GONZALEZ, Francisco. Respuesta a la hipoxia un mecanismo sistémico basado en el control de la expresión génica medicina. Buenos Aires; 66. 2006. Pp. 155-164. {En línea}. Disponible en: <https://cutt.ly/iyEj1Yv>

CARDENAS, G. Fisiología de las grandes alturas. 2003. {En línea}. Disponible en: <https://cutt.ly/iyElmnm>

CASTEJÓN, F., TRIGO, P., MUÑOZ, A., & RIBER, C. Uric acid responses to endurance racing and relationships with performance, plasma biochemistry and metabolic alterations. *Equine Vet. J.* 2006; 36. Pp. 70-73.

CHAN, S., & HARRIS, J. Human animals and nonhuman persons T.L. Beauchamp, R.G. Frey (Eds.), *The Oxford Handbook of Animal Ethics*, OUP, Oxford. 2011. Pp. 320-321.

CRUZ, L., GÁLVEZ, J., GUILLERMO, P., & ENCINAS, M^a. Dopaje en veterinaria II: caballos y perros. *RCCV. VOL. 3 (2).* 2009

ESSÉN, B., GOTTLIEB-VEDI, M., & LINDHOLM, A. Muscle adenine nucleotide degradation during submaximal treadmill exercise to fatigue. *Equine Vet J.* 1999; (30). Pp. 298-302.

FOREMAN, J.H. The exhausted horse syndrome. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 1998; 14: Pp. 205-219).

FRAGKAKI, A., KIOUKIA-FOUGIA, N., & KIOUSI, M. Challenges in detecting substances for equine anti-doping. *Drug Test. Analysis.* 2017. 9, Pp. 1291–1303.

GEOR, R., & WEISS, D. Drugs affecting the hematologic system of the performance horse. *Vet Clin North*

Am. 1993; 649-667

IMRAYA, C., WRIGHTB, A., & SUBUDHIE, A. Roach R. Acute Mountain Sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;52(6): Pp. 467-484.

JAUSSAUND, P., AUDRAN, M., & GAREAU. Kinetics and hematological effects of erythropoietin in horses. *Vet Res* 1994; 25: Pp. 566-73.

JORÉ, C., LOUP, B., GARCIA, P., PARIS, A., POPOT, M., et al. Liquid chromatography – high resolution mass spectrometry-based metabolomic approach for the detection of Continuous Erythropoiesis Receptor Activator effects in horse doping control. *Journal of Chromatography A*. 2017; 1521. Pp. 90-99

MARLIN, D.J., SCOTT, C.M., SCHROTER, R.C., HARRIS, R.C., HARRIS, P.A., ROBERTS, C.A., & MILLS, P.C. Physiological responses of horses to a treadmill simulated speed and endurance test in high heat and humidity before and after humid heat acclimation. *Equine Vet. J.* 1999; 31(1). Pp. 31-42.

MÁRQUEZ, Y., CRUZ, S., & VARGAS, D. Hemoglobina de reticulocito y su importancia en el diagnóstico temprano de anemia ferropénica. *Univ. Salud*. 2018;20(3): Pp. 292-303.

MARTÍNEZ, R. Bases fisiológicas para el manejo hípico del equino F.S.C. *Monografías de Medicina Veterinaria*. 1989; Vol. 11(Núm 2.)

MAXWELL, P., & SALNIKOW, K. HIF-1: an oxygen and metal responsive transcription factor. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: Pp. 29-35.

MCLEAN, A., & MCGREEVY, P. Ethical equitation: Capping the price horses pay for human glory. *Journal of Veterinary Behavior*, Vol 5, No 4, 2010.

NEKOU, Alireza., ESCALANTE, Violeta Del Carmen., ABDOLMOHAMMADI, Sadegh., SHEDID, Daniel., & BLAISE, Gilbert. Neuroprotective Effect of Erythropoietin in Postoperation Cervical Spinal Cord Injury: Case Report and Review. *Anesth Pain Med*, 2015. 5(6): p.e28849. {En línea}. Disponible en: <https://cutt.ly/wyElqmH>

PÉREZ FERRER, F. “El delito de dopaje: una aproximación al artículo 361 bis del código penal español”. *Revista de derecho del deporte*, nº7. 2009. Pp. 41.

PÉREZ, M., GARCÍA, M., CABEZAS, M., GUZMÁN, M., MERINO, B., VALENZUELA, B., & GONZÁLEZ. Actividad física y cambios cardiovasculares y bioquímicos del caballo chileno a la competencia de rodeo. *Arch. med. vet.*, 1997, vol. 29, no.2, Pp. 221-234.

RANGARAJAN, V., & JUUL, S. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatr Neurol*, 2014. 51(4): Pp. 481-8.

RODRÍGUEZ, M., FRAGÍO, C., JÜTTNER, C., & GONZÁLEZ, M. El dopaje-doping en caballos de competición. Consejo General de Colegios Veterinarios de España. 2004.

SÁNCHEZ MARTÍN, L., & PÉREZ GUERRA, R. El derecho administrativo sancionador en materia de deporte: especial referencia al dopaje deportivo. Tesis de grado. Universidad de Almería, Facultad de derecho; 2015.

SEMENZA, G. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology* (Bethesda), 2009. 24: p. 97-106. {En línea}. Disponible en: <https://cutt.ly/eyEkIQu>

SPANOUDES, K., & DIAKAKIS, N. Equine doping: perceptions, adverse effects and Cyprus hippodrome case review for the years 2001-2010. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2015. Vol. 66(66(1), Pp. 15-21

TOUTAIN, L. Veterinary medicines and competition animals: The question of medication versus doping control. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2010. Pp. 315-339.

TOZAKI, T., OHNUMA, A., TAKASU, M., & KIKUCHI, M., Droplet Digital PCR Detection of the Erythropoietin Transgene from Horse Plasma and Urine for Gene-Doping Control. *Genes*. 2019; 10((3), 243.

VALDIVIA, A., & MARTÍNEZ, G. Fundamentos del uso clínico de la eritropoyetina como neuroprotector. *Revista Cubana de Farmacia*. 2008: 42(2): Pp.1-6.

VID., & CASADO, E. *Las Sanciones Deportivas*. Ed. Bosch, Barcelona, 2003. Pp. 229 - 231.

ZANGUÑA, L., PERALTA, M., & CRUZ S. Eritropoyetina, hipoxia y mal de montaña. *Rev.cienc. biomed*; 7(2). 2016. Pp. 265-273.

ZHANG, L., CHOPP, M., ZHANG, R., WANG, L., ZHANG, J., WANG, Y., TOH, Y., SANTRA, M., LU, M., & ZHANG, Z. Erythropoietin amplifies stroke-induced oligodendrogenesis in the rat. *PLoS One*, 2010. 5(6): p. e11016. {En línea}. Disponible en: <https://cutt.ly/lyEkBNW>

ZHU, C., KANG, W., XU, F., CHENG, X., ZHANG, Z., JIA, L., JI, L., GUO, X., XIONG, H., SIMBRUNER, G., BLOMGREN, K., & WANG, X. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009. 124(2): Pp. 218-26. {En línea}. Disponible en <https://cutt.ly/AyEkLBg>