

Artículo Original.

Hormona Gonadotropina Coriónica Humana detectada en los controles antidopaje en el fútbol sudamericano masculino – Periodo 2014 - 2023.

Osvaldo Pangrazio Kullak¹, Francisco Forriol Campos¹ y Gabriela Gossen Spatuzza^{1,*}

¹ Medico. Unidad Antidopaje de la Confederación Sudamericana de Fútbol. Paraguay.

* Avda. Sudamericana y Valois Rivarola, Luque, Paraguay. Correo electrónico: mgossen@conmebol.com. Teléfono de contacto: +595215172000

Resumen:

Introducción: La Hormona Gonadotrofina Coriónica (HGC) es uno de los elementos a detectar en los controles antidopaje en el fútbol, pues está incluida en la Lista de Prohibiciones 2023 de la Agencia Mundial Antidopaje (AMA-WADA), en el grupo S2 Hormonas peptídicas, factores de crecimiento, sustancias afines y miméticos. Las cantidades elevadas de hCG pueden ser un diagnóstico de cáncer testicular. El objetivo del estudio es determinar la frecuencia de detección de cantidades elevadas de HGC en jugadores de sexo masculino en las competiciones de fútbol CONMEBOL para comunicárselo al jugador y establecer el diagnóstico con estudios especializados.

Material y metodología: Estudio prospectivo observacional de casos, entre enero de 2014 a marzo de 2023, cuando se realizaron 18.110 controles antidopaje de orina y sangre en todos los partidos oficiales CONMEBOL de fútbol: campo, futsal y playa, siguiendo el protocolo CONMEBOL. La orina era analizada en laboratorios acreditados según lo establecido por el WADA Technical Document – TD2021CG/LH. Se analizaron los valores de HGC en todos los controles de antidopaje realizados para determinar aquellos con cantidades elevadas de HGC en orina.

Resultados: Se encontraron muestras elevadas en dos casos (0,01%) y se procedió de acuerdo a lo establecido en el procedimiento de la gestión de resultados para este tipo de casos; se notificó al jugador y se solicitaron estudios médicos especializados para corroborar o descartar un posible caso de tumor testicular. En ambos casos, se confirmó un seminoma testicular con aumento de la β -hCG. Las ecografías testiculares y los marcadores tumorales en la analítica sanguínea confirmaron los diagnósticos. Los tratamientos definitivos se realizaron 10 días después de la primera visita, efectuando una orquiektomía.

Conclusión: La determinación de hCG en cantidades elevadas en los controles antidopaje en el fútbol masculino, además de determinar una sustancia prohibida, pueden detectar de forma temprana tumores testiculares.

Palabras clave: Hormona gonadotrofina coriónica, Antidopaje, Fútbol, Cáncer testicular.

Abstract:

Introduction: Chorionic Gonadotropin Hormone (CGH) is one of the elements to be detected in anti-doping controls in football, as it is included in the 2023 Prohibited List of the World Anti-Doping Agency (AMA-WADA), in group S2 Peptide Hormones, growth factors, related substances and mimetics. Elevated amounts of HCG can be a diagnosis of testicular cancer. The objective of the study is to determine the frequency of detection of high amounts of HGC in male players in CONMEBOL soccer competitions to notify it to the player and establish the diagnosis with specialized studies.

Revista Archivos de la
Sociedad Chilena de Medicina
del Deporte.

ISSN: 0719-7322

DOI:

[10.5985/arch.soc.chil.med.dep.orte.v68i2.72](https://doi.org/10.5985/arch.soc.chil.med.dep.orte.v68i2.72)

Recibido:

24 de julio de 2023

Aceptado:

13 de septiembre de 2023

Publicado:

28 de diciembre de 2023

Volumen 68 Número 2

Artículo Original.*Hormona Gonadotropina Coriónica Humana detectada en los controles antidopaje en el fútbol sudamericano masculino – Periodo 2014 - 2023.*

Material and methodology: Prospective observational cases reports, between January 2014 and March 2023, when 18,110 urine and blood anti-doping controls were carried out in all official CONMEBOL: field, futsal and beach-football matches, following the CONMEBOL protocol. The urine was analyzed in accredited laboratories as established by the WADA Technical Document – TD2021CG/LH. HGC values were analyzed in all anti-doping controls carried out to determine those with high amounts of HGC in urine.

Results: High samples were found in two cases (0.01%) and we proceeded in accordance with those established in the results management procedure for this type of case; The player was notified and specialized medical studies were requested to corroborate or rule out a possible case of testicular tumor. In both cases, testicular seminoma with increased β -HCG was confirmed. Testicular ultrasounds and tumor markers in blood tests confirmed the diagnoses. The definitive treatments were performed 10 days after the first visit, performing an orchietomy.

Conclusion: The determination of HCG in high amounts in anti-doping controls in men's soccer, in addition to determining a prohibited substance, can detect testicular tumors early.

Key words: Chorionic Gonadotropin Hormone – Anti-doping – Football – Testicular cancer

1. Introducción

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glicoproteína dimérica producida por la placenta durante el embarazo y también en niveles bajos por la glándula pituitaria (1). El valor normal de la hCG en condiciones normales en el hombre es bajo y se puede detectar tanto en plasma como en la orina de hombres sanos, pero en pequeñas concentraciones (2).

La hormona hCG es una glicoproteína que se produce por el embrión en desarrollo poco después de la concepción y posteriormente por una parte de la placenta denominada sincitiotrofoblasto. También se encuentra en bajos niveles en hombres sanos y mujeres no embarazadas cuya producción ocurre en la hipófisis. La hCG posee una masa molecular de 36,7 kDa y presenta 2 subunidades: la alfa (α) y la beta (β), por lo que se clasifica como heterodimérica (3). La subunidad α tiene 92 aminoácidos y es común con otras hormonas como la LH, la FSH y la TSH (4). La subunidad β presenta 145 aminoácidos y es específica de la hCG, lo que permite su diferenciación de las demás hormonas (5). Cuando se excreta en la orina, la mayor parte de la hCG (y la hCG β) se descompone en el fragmento central de la hCG β (hCG β cf) (6, 7).

Los cambios dinámicos en los niveles absolutos y relativos de las variantes de la proteína hCG y las isoformas de glicosilación en el suero y la orina exigen métodos de diagnóstico muy sensibles. La detección de hCG se complica por la aparición de diferentes formas moleculares, que se detectan en diversos grados mediante diferentes ensayos.

La hCG es el primer mensaje hormonal de la placenta a la madre. La determinación de hCG se utiliza para el diagnóstico y seguimiento del embarazo normal. Es detectable en sangre materna dos días después de la implantación del embrión y se comporta como un fuerte agonista de LH estimulando la secreción de progesterona por parte del cuerpo lúteo. Además de mantener la producción de progesterona hasta que la propia placenta la produce, la hCG también tiene un papel en la inactividad del miometrio y la tolerancia inmunitaria local (4). En las mujeres no embarazadas aumentan las concentraciones de hCG con la edad, por lo cual se recomienda conocer los valores normales para cada grupo de edad (8). Además, en clínica la hCG puede informar de trastornos del embarazo, tumores trofoblásticos y algunos no trofoblásticos, detección prenatal del síndrome de Down y controles de dopaje (6, 7).

En el caso de los varones, un aumento de hCG puede significar un tumor testicular. Los tumores malignos testiculares más comunes son los seminomas que suelen detectarse en población joven,

Artículo Original.*Hormona Gonadotropina Coriónica Humana detectada en los controles antidopaje en el fútbol sudamericano masculino – Periodo 2014 - 2023.*

entre 20 y 35 años; se han relacionado con la criptorquídea o procesos inflamatorios testiculares, pero no se ha establecido causalidad con los traumatismos o la torsión testicular. Suelen ser asintomáticos inicialmente y se presentan con una masa escrotal que no siempre es dolorosa y sensación de pesadez gonadal.

En el varón el aporte externo de hCG mejora la fuerza muscular y aumenta la producción de testosterona testicular. La hCG aumenta fisiológicamente en las mujeres embarazadas por lo cual resulta difícil determinar umbrales de normalidad. La hCG está incluida en la lista de prohibiciones de la Agencia Mundial Antidopaje (9, 10) y se consideran, únicamente en los varones, valores anormales e indicador de dopaje con concentraciones urinarias >5 UI/L (1).

2. Metodología

Se realizó un estudio observacional prospectivo de casos con los valores de hGC obtenidos de los controles antidopaje de las competiciones oficiales masculinas de CONMEBOL. Se incluyeron a todos los jugadores mayores de 18 años que participaron en las competiciones oficiales CONMEBOL masculinas de fútbol playa, futsal y fútbol campo. Se excluyeron los controles antidoping femeninos.

Los controles antidopaje fueron establecidos en CONMEBOL en todas las competiciones oficiales realizadas entre el período de enero de 2014 a marzo 2023. Entre las sustancias a determinar estaba la β -hGC. Se realizaron en ese período controles antidopaje en todas las competiciones de fútbol campo, futsal y fútbol playa de CONMEBOL. Los controles fueron en competencia, con dos jugadores por equipo, seleccionados por el método de sorteo o dirigidos después de cada partido, y fuera de competencia, acudiendo el oficial antidopaje al hotel de concentración del equipo o al centro de entrenamiento y realizando el control a todos los jugadores inscritos en la competición. Estos controles fueron tanto de orina y/o de sangre. Para este estudio consideramos únicamente los controles efectuados en la orina de las competiciones masculinas. Se efectuaron un total de 18.110 controles antidopaje de orina siguiendo el protocolo CONMEBOL. La orina fue enviada, según protocolo, para ser analizada en laboratorios acreditados según lo establecido por WADA Technical Document – TD2021CG/LH. En este estudio analizamos los casos de varones que presentaron elevación de β -hCG (Figura 1).



Figura 1. Evolución Controles Antidopaje CONMEBOL. Evolución de los controles antidopaje entre enero de 2014 y marzo de 2023. Se muestran los controles efectuados por años y el porcentaje de aumento o descenso en comparación con el año anterior. En función de las competiciones y de la pandemia Covid-19

3. Resultados

Se detectaron dos casos (0,01%) con elevación anómala de hCG en dos competiciones oficiales de fútbol masculino, un caso en Copa Sudamericana 2015 y otro en el campeonato CONMEBOL Sub 20 2023. Una vez recibida la notificación de los Resultados Analíticos Adversos (RAA) por

Artículo Original.*Hormona Gonadotropina Coriónica Humana detectada en los controles antidopaje en el fútbol sudamericano masculino – Periodo 2014 - 2023.*

parte del laboratorio, se procedió a notificar a los jugadores afectados con sus respectivos equipos y Federaciones (Figura 2).

En el mes de abril del 2015, se recibieron los resultados analíticos en CONMEBOL en la orina de un jugador que dió positivo a la hCG, con una concentración de 533,7 mIU/ml, tomada en el Control Antidopaje de un partido de la Copa Sudamericana de aquella edición. Se notificó de forma inmediata al jugador, al equipo y a su asociación, además de solicitar la apertura de la muestra “B” en el laboratorio acreditado por la WADA. Se notificó a las partes correspondientes la suspensión inmediata y su derecho a realizar manifestaciones preliminares que considerase oportunas para su defensa, en un plazo de 3 días.

En marzo de 2023, CONMEBOL recibió los RAA de hCG, en una concentración de 26,2 IU/L, tomada en el control antidopaje de un partido de seleccionados correspondientes a la CONMEBOL Sub 20, en la ciudad de Cali, Colombia. Como en el caso anterior, se informó al propio jugador, a la selección del jugador y a su federación. Como consiguiente, se le informó su derecho a la realización de la apertura de la muestra “B”, y su inmediata notificación.

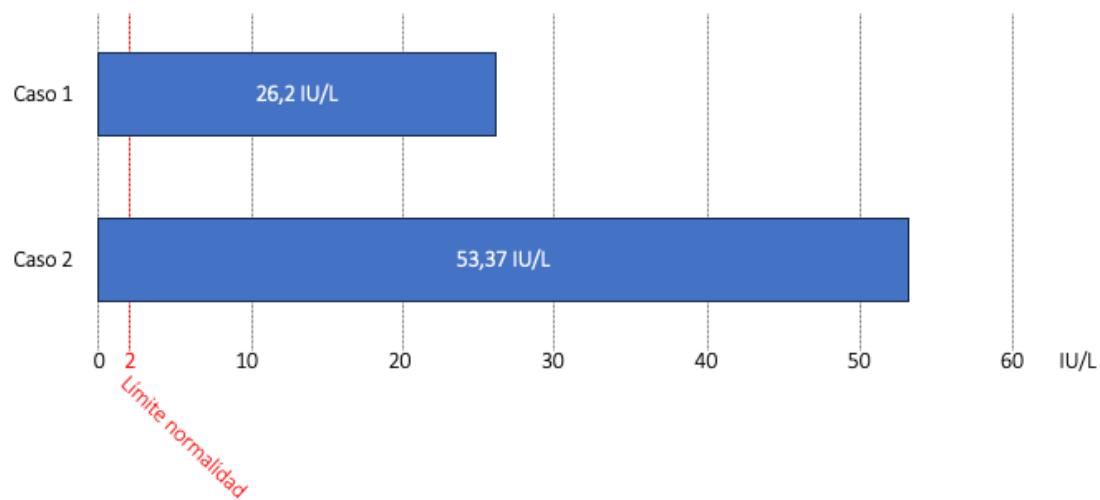


Figura 2: Valores de hCG (IU/L) obtenidos en los dos casos de cáncer de testículo detectados. Se consideran 2 IU/L como límite de normalidad.

4. Discusión

La gonadotropina coriónica humana (hCG) no es una sola molécula biológica pues existe la forma regular producida por células sincitiotrofoblásticas diferenciadas (hCG regular) (11). Esta hormona funciona principalmente para mantener las arterias espirales miometriales y deciduales o el suministro vascular de la placenta durante todo el embarazo. Por otra parte, en una alta proporción de neoplasias malignas se produce una subunidad β libre hiperglicosilada, que actúa como un sistema autocrino al promover la malignidad del tumor. Al solicitar una prueba de hCG hay que solicitar la detección de las tres variantes de hCG, así como sus productos de degradación (11).

El cáncer testicular es poco común, pero puede ser muy agresivo si no se detecta y trata a tiempo. La detección temprana es esencial para aumentar las probabilidades de éxito en el tratamiento y para reducir el riesgo de complicaciones y secuelas. En este sentido, los controles médicos habituales y el control antidopaje permiten la detección temprana de anomalías y son fundamentales para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades. La hCG se expresa tanto en tumores malignos humanos trofoblásticos como no trofoblásticos y desempeña un papel en la

Artículo Original.*Hormona Gonadotropina Coriónica Humana detectada en los controles antidopaje en el fútbol sudamericano masculino – Periodo 2014 - 2023.*

transformación celular, la angiogénesis, la metástasis y la inmunidad y es fundamental para el tratamiento clínico de las neoplasias malignas trofoblásticas de la placenta y los tumores de células germinales de los testículos y los ovarios (12-15).

La β -HCG figura en la Lista de Prohibiciones de la Agencia Mundial Antidopaje 2023 (9) ya que causa un daño irreversible en el cuerpo y otorga ventaja deportiva. Es una hormona que administrada habitualmente puede producir acromegalia irreversible, agrandamiento del corazón, hipertensión sanguínea e incluso un fallo cardiaco, dañar el hígado, la tiroides y la vista. También se ha relacionado con la artritis degenerativa.

Los consumidores masculinos de esteroides anabólicos abusan de la hCG en dos situaciones, (1) el abuso prolongado de esteroides anabólicos en dosis altas desarrolla una inhibición sostenida del eje testicular hipotálamo-hipofisario y con el uso de la hCG se estimula la producción de testosterona testicular, por lo que se considera un medio de dopaje androgénico indirecto o (2) los consumidores de andrógenos sintéticos que buscan evitar la detección de dopaje, consumen la hCG para estimular la producción de testosterona endógena. La “mezcla” de testosterona fisiológica y sintética en el organismo puede enmascarar el resultado (5).

La concentración de hCG en orina se mide de forma rutinaria en todos los laboratorios antidopaje para excluir el uso indebido de preparaciones de hCG urinarias o recombinantes (16). Los laboratorios antidopaje utilizan habitualmente inmunoensayos para medir las concentraciones urinarias de hCG y minimizar los falsos positivos de las isoformas inactivas (subunidad β libre (hCG β), fragmento central de la subunidad β (hCG- β cf)), aunque los inmunoensayos de hCG total sobreestiman las concentraciones de hCG y pueden producir resultados falsos positivos (17). Teniendo en cuenta que la orina no debe congelarse a -20°C antes del análisis (18), por el contrario, las elevadas temperaturas que se producen ocasionalmente durante el transporte de las muestras de orina deportiva favorecen su análisis (19).

Se han desarrollado numerosas tecnologías para la detección de la concentración de HCG, incluido el inmunoensayo electroquímico, el inmunoensayo quimioluminiscente, el inmunoensayo de fluorescencia, la espectrometría de dispersión de resonancia, la espectrometría de emisión atómica, el radioinmunoensayo, MS, entre otros. Algunos han buscado una operación simple y fácil, mientras que otros han hecho hincapié en la precisión y las aplicaciones en la medicina clínica (3). La introducción de la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas se ha convertido en una técnica atrayente por la posibilidad de diferenciar la forma recombinante de la forma fisiológica de la hormona, todavía por establecerse (5). Los laboratorios de referencia siguen el protocolo establecido por WADA (9).

Los resultados falsos positivos de hCG en suero ocurren en 1 de cada 103 a 1 de cada 104 pruebas. La mayoría de estos resultados falsos positivos se deben a la interferencia de sustancias de gonadotropina coriónica no humana, como la hormona luteinizante humana (LH) y anticuerpos anti-inmunoglobulina animal y la detección de gonadotropina coriónica humana hipofisaria (20).

Los laboratorios no deben ofrecer resultados como negativo, positivo o intermedio y deben dar datos cuantitativos con valores de referencia en relación con la edad del jugador (15) y en el control antidopaje los análisis de hCG deben reconocer la hCG y la β -hCG.

El protocolo seguido en estos casos es notificar a la federación, al equipo y al jugador y manifestar la importancia de un seguimiento médico propuesto por CONMEBOL. En nuestros casos ambos fueron liberados de suspensión y se recomendó a las ADO correspondientes que aconsejasen a los jugadores a someterse a investigaciones clínicas para excluir cualquier caso patológico de la hCG urinaria elevada.

5. Conclusión:

A través de los controles antidopaje se han detectado un aumento de la hCG en dos jugadores participantes de dichas competiciones. Los altos valores obtenidos en los controles antidopaje fueron una señal de alarma útil para realizar un diagnóstico confirmado y temprano de tumores testiculares.

6. Referencias

1. Kuuranne T, Ahola L, Pussinen Ch, Leinonen A. Analysis of human chorionic gonadotropin (hCG): application of routine immunological methods for initial testing and confirmation analysis in doping control. *Drug Test Anal.* 2013; 5:614-8.
2. Stenman U-H, Hotakainen K, Alftan H. Gonadotropins in doping: pharmacological basis and detection of illicit use. *Br J Pharmacol.* 2008; 154:569-83.
3. Fan J, Wang M, Wang C, Cao Y. Advances in human chorionic gonadotropin detection technologies: a review. *Bioanalysis.* 2017; 9:1509-29.
4. Fournier T. Human chorionic gonadotropin: Different glycoforms and biological activity depending on its source of production. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016; 77:75-81.
5. Martínez Brito D, Herrera águila Y, Suárez Pérez Y, Correa Vidal T, Montes de Oca Porto R. La gonadotropina coriónica humana en el dopaje y su control. Estrategia del laboratorio antidoping de La Habana. *An Acad Cienc Cuba.* 2023; 13:
6. Stenman U-H, Alftan H. Determination of human chorionic gonadotropin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27:783-93.
7. Berger P, Lapthorn AJ. Standardization of Epitopes for Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Immunoassays. *Curr Med Chem.* 2016; 23:3481-94.
8. Snyder JA, Haymond S, Parvin CA, Gronowski AM, Grenache DG. Diagnostic considerations in the measurement of human chorionic gonadotropin in aging women. *Clin Chem* 2005; 51:1830–5.
9. WADA (World Anti-Doping Agency). Technical Document – TD2021CG/LH. Descargar: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/td2021cg-lh_final_eng_0.pdf
10. Fitch K. Proscribed drugs at the Olympic Games: permitted use and misuse (doping) by athletes. *Clin Med (Lond).* 2012; 12:257-60.
11. Cole LA. Human chorionic gonadotropin tests. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009; 9:721-47.
12. Ferraro S, Panteghini M. A step forward in identifying the right human chorionic gonadotropin assay for testicular cancer. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58:357–60.
13. Ferraro S, Trevisiol C, Gion M, Panteghini M. Human chorionic gonadotropin assays for testicular tumors: closing the gap between clinical and laboratory practice. *Clin Chem* 2018; 64:270–8.

Artículo Original.*Hormona Gonadotropina Coriónica Humana detectada en los controles antidopaje en el fútbol sudamericano masculino – Periodo 2014 - 2023.*

14. Gilligan T, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28:3388–404.
15. Gronowski AM. Why Is It So Hard to Report Quantitative Human Chorionic Gonadotropin Results? *J Appl Lab Med*. 2020; 5:847-9.
16. Robinson N, Sottas P-E, Saugy M. Evaluation of two immunoassays for the measurement of human chorionic gonadotropin in urine for anti-doping purposes. *Clin Lab*. 2010; 56:197-206.
17. Butch AW, Woldemariam GA. Urinary human chorionic gonadotropin isoform concentrations in doping control samples. *Drug Test Anal*. 2016; 8:1147-51.
18. Lempäinen A, Hotakainen K, Alftan H, Stenman U-H. Loss of human chorionic gonadotropin in urine during storage at -20°C. *Clin Chim Acta*. 2012; 413:232-6.
19. Tsivou M, Dimopoulou HA, Georgakopoulos DG, Koupparis MA, Atta-Politou J, Georgakopoulos CG. Stabilization of human urine doping control samples: IV. Human chorionic gonadotropin. *Anal Bioanal Chem*. 2010; 398:1313-8.
20. Braunstein GD. False-positive serum human chorionic gonadotropin results: causes, characteristics, and recognition. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187:217-24.