

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA



**RESPUESTAS Y ADAPTACIONES
HEMATOLÓGICAS AL EJERCICIO**

**HAEMATOLOGICAL RESPONSES AND
ADJUSTMENTS TO EXERCISE**

TRABAJO DE FIN DE GRADO PRESENTADO POR

CRISTINA CONTRERAS PASCUAL

Y TUTORIZADO POR

DR. JOSÉ JOAQUÍN GARCÍA GARCÍA

Zaragoza, 2016

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS UTILIZADAS	3
2. RESUMEN/ABSTRACT	4
3. INTRODUCCIÓN	6
4. CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE EL EJERCICIO FÍSICO	8
5. ADAPTACIONES HEMATOLÓGICAS AL EJERCICIO FÍSICO.....	10
5.1. ADAPTACIONES DE LA SERIE ROJA AL EJERCICIO FÍSICO	10
5.1.1. ADAPTACIONES AGUDAS	11
5.1.2. ADAPTACIONES CRÓNICAS	11
5.1.2.1. ADAPTACIONES SOBRE EL VOLUMEN SANGUÍNEO	12
5.1.2.2. ERITROPOYESIS Y EJERCICIO FÍSICO	13
5.1.2.3. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.....	14
5.1.2.4. PSEUDOANEMIA DEL DEPORTISTA.....	17
5.1.2.5. ANEMIA DEL DEPORTISTA	17
5.1.2.6. .CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN ERITROCITOS.....	18
5.2. ADAPTACIONES DE LA SERIE BLANCA AL EJERCICIO FÍSICO.....	19
5.2.1. ADAPTACIONES AGUDAS	19
5.2.2. ADAPTACIONES CRÓNICAS	22
5.2.2.1. INMUNOSUPRESIÓN PRODUCIDA POR EL EJERCICIO FÍSICO.....	22
5.3. ADAPTACIONES DE LA HEMOSTASIA Y SISTEMA FIBRINOLÍTICO AL EJERCICIO FÍSICO	23
5.3.1. ADAPTACIONES AGUDAS	24
5.3.1.1. FUNCIÓN PLAQUETARIA.....	24
5.3.1.2. COAGULACIÓN SANGUÍNEA.....	26
5.3.1.3. FACTOR VIII Y OTRAS SEROPROTEASAS	27
5.3.1.4. ACTIVIDAD FIBRINOLÍTICA.....	27
5.3.2. ADAPTACIONES CRÓNICAS	28
BILBIOGRAFÍA.....	30

1. ABREVIATURAS

2,3 – DPG: ácido 2,3 difosfoglicérico	IL: interleucina
ADE: amplitud de distribución eritrocitaria	INR: International Normalized Ratio
ADH: hormona antidiurética	NK: linfocitos Natural Killer
AR: artritis reumatoide	O₂: oxígeno
AT₃: antitrombina III	OMS: Organización Mundial de la Salud
CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media	PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno
CO₂: dióxido de carbono	PaO₂: presión arterial de oxígeno
Cols: colaboradores	PDF: productos de la degradación de la fibrina
DM2: diabetes mellitus tipo 2	PFA: proteínas de fase aguda
(Eje) HHSR: eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal	PGI₂: prostaciclina
(Eje) RAA: eje renina-angiotensina-aldosterona	PO₂: presión de oxígeno
Epo: eritropoyetina	PVC: presión venosa central
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica	ROS: especies reactivas de oxígeno
FCmax: frecuencia cardiaca máxima	TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa
GH: hormona del crecimiento	TP: tiempo protrombina
Hb: hemoglobina	tPA: activador tisular del plasminógeno
HCM: hemoglobina corpuscular media	TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada
HTA: hipertensión arterial	VCM: volumen corpuscular medio
Hto: hematocrito	VO₂máx: consumo máximo de oxígeno

2. RESUMEN / ABSTRACT

El ejercicio físico provoca adaptaciones en la sangre del deportista, tanto en su volumen plasmático como en las distintas estirpes celulares. Estas adaptaciones pueden ser agudas, durante la práctica deportiva, o crónicas, consecuencia de semanas de entrenamiento.

Respecto al volumen sanguíneo total, el ejercicio físico agudo provoca un descenso del volumen plasmático que da lugar a una hemoconcentración, de forma que el recuento eritrocitario aumenta. Sin embargo con el entrenamiento ocurre el fenómeno contrario, la hemodilución. Durante las fases iniciales de esta adaptación crónica se observa la conocida como “pseudoanemia del deportista”, que no debe confundirse con una verdadera anemia secundaria, entre otros, a la hemólisis y las pérdidas gastrointestinales de eritrocitos y de hierro causadas por traumatismos repetitivos. El aumento de ácido 2,3 difosfoglicérico (2,3-DPG) y la producción de ácidos con el ejercicio hacen que la curva de la hemoglobina se desplace a la derecha, lo que facilita la liberación de oxígeno (O₂) a los músculos.

Por otro lado, la práctica deportiva de forma aguda provoca una intensa leucocitosis, inicialmente a expensas de linfocitos y más adelante con predominio de neutrófilos por efecto de las catecolaminas y el cortisol, respectivamente. En reposo, un gran número de células inmunes permanecen adheridas a los vasos sanguíneos, pero al iniciarse la actividad física y aumentar el flujo sanguíneo, estas son arrastradas al torrente circulante contribuyendo a esta leucocitosis. Con la práctica reiterada de ejercicio físico agudo de alta intensidad, se inducen respuestas inflamatorias repetidas que pueden provocar una inmunosupresión en el sujeto. Sin embargo, cuando la intensidad del ejercicio es la adecuada, la actividad oxidativa del sujeto se encuentra disminuida como mecanismo de defensa, aportando beneficios para la salud del deportista.

El ejercicio agudo de gran intensidad estimula la agregación y activación plaquetaria, la coagulación sanguínea y la fibrinólisis. El recuento plaquetario aumenta por la liberación de plaquetas del depósito esplénico, la médula ósea y el lecho vascular pulmonar. Con el entrenamiento, disminuyen las respuestas de la agregación y la activación plaquetaria, a la vez que aumenta la actividad fibrinolítica, siendo la población plaquetaria circulante inferior.

Physical exercise causes many adaptations in athlete's blood, both in plasma volume and in cell lines. These adaptations can be acute, during exercise, or chronic, as a result of weeks of training.

So as to plasma volume and erythrocytes, acute exercise causes a decrease in plasma volume resulting in hemoconcentration, so that the erythrocyte count increases. However, training cause the opposite phenomenon, the hemodilution. During the initial phases of this chronic adaptation, it is seen a phenomenon known as "athlete's pseudoanemia" that wouldn't be confused with a real anemia due to hemolysis by repetitive microtrauma and gastrointestinal wastage of red cells and iron. In addition, increased 2,3-DPG and acid production by exercise make hemoglobin curve shifts to the right, facilitating oxygen (O₂) release to muscles.

Furthermore, acute sport practice causes intense leukocytosis, initially by lymphocyte predominance and secondary by neutrophil command. This is because of the effect of catecholamines and cortisol, respectively. At rest, a large number of immune cells remain attached to the blood vessels, but with exercise the blood flow increases and these cells are dragged into the bloodstream, causing the leukocytosis. If high intensity acute exercise is practiced for a long time, it induces inflammatory responses that can cause immunosuppression. However, when the intensity is adequate, athlete's oxidative activity decreases as a defense response.

High-intensity-training active platelet aggregation, blood coagulation and fibrinolysis. Platelet count is increased by releasing spleen's, bone's and lung's platelet pool. Middle-intensity-training reduces platelet aggregation and increases fibrinolytic activity, with less platelet population circulating.

3. INTRODUCCIÓN

Uno de los pilares fundamentales en la promoción de la salud es la práctica de ejercicio físico. Su práctica es la única conducta que ha demostrado ser capaz de aumentar la salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe la salud como “un estado de bienestar físico, psíquico y social de la persona, no únicamente la ausencia de enfermedad”. El bienestar físico consiste en el correcto funcionamiento del organismo, lo que permite atender las demandas de la vida diaria y el desempeño de actividades físicas básicas.

A pesar de las diferencias conceptuales entre la actividad física, entendida como cualquier movimiento corporal, y el ejercicio o actividad física estructurada y planeada dirigida a mejorar o mantener una aptitud física, ambos conceptos son utilizados como sinónimos en la literatura.

El aumento de necesidades metabólicas del organismo causado por el ejercicio físico desencadena un importante proceso de adaptación funcional. La actividad metabólica del organismo aumenta con el deporte al tiempo que lo hacen los consumos de energía y O₂ y la producción de dióxido de carbono (CO₂). Para que todo funcione correctamente, aumenta el gasto cardiaco, se redistribuye el flujo sanguíneo a los músculos activos y a los órganos vitales a la vez que ocurre lo contrario en los órganos no esenciales (figura 1). A su vez acontecen las oportunas adaptaciones respiratorias: aumentos de la ventilación y el flujo sanguíneo; se modifican otros parámetros relacionados con la función renal; cambios en la termorregulación y adaptaciones del balance hidroelectrolítico.

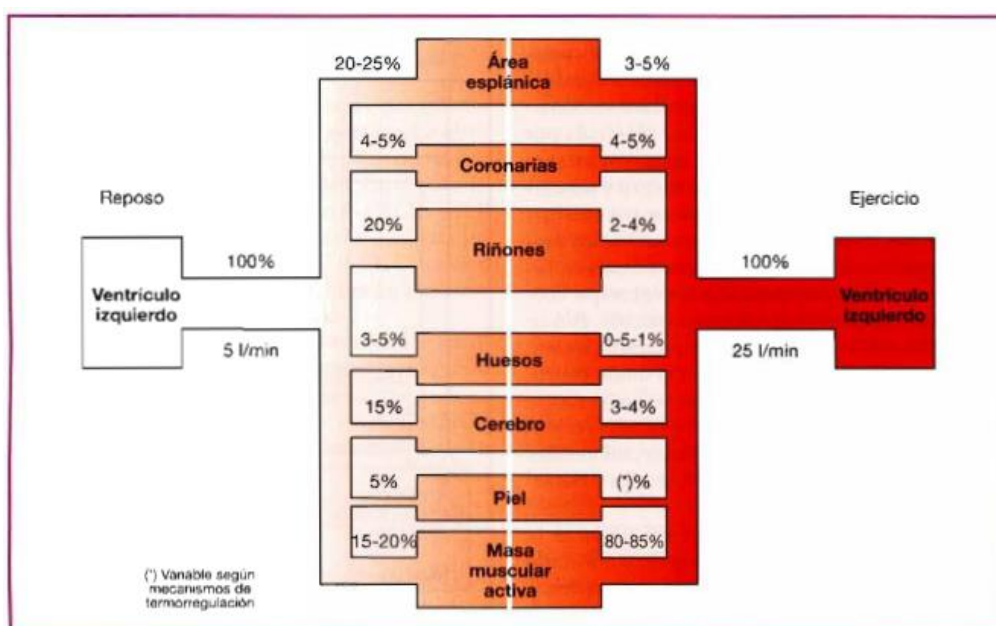


Figura 1. Distribución del flujo sanguíneo a los diferentes territorios en reposo y durante el ejercicio (Chicharro JL y Fernández Vaquero A, 2006).

El conocimiento de estos elementos y factores que participan en la adaptación del organismo al ejercicio físico presenta hoy día un gran interés y cobra especial relevancia en el campo de investigación deportiva. Sin embargo, todavía existen muchos puntos desconocidos que hacen que muchos estudios realizados no se sustenten en evidencias firmes y sus resultados sean meras hipótesis de trabajo. Esto se debe a, entre otras muchas circunstancias, dificultades relacionadas con la variabilidad biológica que puede modificar tanto la toma de muestras como la interpretación de las mismas (Lippi y cols., 2006). Algunos ejemplos de esta variabilidad incluyen, además de los diferentes tipos de ejercicio, la dieta, el estrés, el estilo de vida, los factores ambientales como el clima y la altitud y factores que influyen en el equilibrio hormonal tales como el ciclo menstrual y el ritmo circadiano (Hammouda y cols., 2012). Lo que sí se puede afirmar con seguridad es que el entrenamiento induce en el organismo una serie de cambios que posibilitan el que todos sus aparatos y sistemas funcionen de una forma más eficiente, y que le dotan de una mayor capacidad de trabajo físico, con el resultado final de una mayor calidad de vida (Ortega Sánchez Pinilla, 1992) y el descenso de la mortalidad (Macera y cols., 2003; Myers y cols., 2004).

Los cambios y adaptaciones provocadas por el ejercicio físico van a depender, entre otros, del estado de entrenamiento previo del sujeto (entrenado/sedentario) (Bird y cols., 2013), de la intensidad del ejercicio (aeróbico/anaeróbico), de su duración (ejercicios breves/prolongados) y en ocasiones, con menos relevancia que los anteriormente citados, de otros factores como la edad o el sexo del sujeto (Lippi y cols., 2012).

El objetivo de este trabajo es resumir las adaptaciones hematológicas que se dan en el organismo para que el personal sanitario sea consciente del “interés terapéutico” que envuelve a la práctica deportiva, tanto en individuos sanos como en pacientes. Existen numerosas evidencias de los beneficios de la práctica de ejercicio en la prevención de enfermedades pulmonares y cardiovasculares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la hipertensión arterial (HTA), metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad o la dislipemia, patología musculoesquelética, como la artritis reumatoide (AR), la fibromialgia o la osteoporosis, el cáncer y la depresión (Pedersen y Saltin, 2006; Warburton y cols., 2006).

Durante muchos años se ha debatido la asociación del ejercicio físico intenso y de competición con eventos cardiacos. Algunos estudios apoyan una estrecha relación entre entrenamiento y mortalidad (Moorstein, 1968) mientras que otros, por el contrario, proponen un aumento en la esperanza de vida de los atletas (Hartley y Llewellyn, 1939; Prout, 1972). Recientemente en modelos animales se ha señalado una relación entre el ejercicio de máxima intensidad con la aparición de arritmias y de muerte súbita (Drezner, 2008; Benito y cols., 2011). Sin embargo, se ha

demostrado que la mayoría de estos casos en humanos han acontecido en atletas jóvenes con patología cardíaca subyacente como miocardiopatías, anomalías coronarias congénitas y canaliculopatías (Maron y cols., 2009). Para clarificar la relación entre el ejercicio físico intenso y la longevidad, se realizó un estudio comparativo entre los participantes del Tour de Francia y sujetos no atletas nacidos entre 1892 y 1942, cuya conclusión fue que los participantes vivieron un 11% más que los sujetos no deportistas (Viña y cols., 2012). Esto no quiere decir que su práctica esté exenta de riesgos, puesto que es conocido que los atletas altamente entrenados se encuentran expuestos de forma continuada a estrés oxidativo asociado al ejercicio extenuante de alta intensidad (Knez y cols., 2006).

Las recomendaciones actuales de la actividad física requerida en la promoción de la salud apoyan la realización de treinta minutos de ejercicio físico moderado al día, lo cual aporta beneficios sustanciales en adultos sedentarios. No obstante, esta cantidad de ejercicio puede ser insuficiente para prevenir la ganancia de peso, por lo que se debe acompañar de una dieta saludable y equilibrada. También se han descrito beneficios con el aumento de la actividad física y de su intensidad en aquellas personas que ya realizan treinta minutos de ejercicio al día (Blair y cols., 2004; Ruiz y cols., 2011).

4. CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE EL EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico voluntario puede ser desarrollado de forma continua (ejercicios de resistencia) de forma dinámica (carrera, ciclismo al aire libre) o estática (en tapiz rodante o bicicleta estática). Asimismo este puede ser extenuante o no extenuante, dependiendo de su intensidad (Sanchis-Gomar y Lippi, 2014).

En cuanto a la intensidad del ejercicio, esta divide los ejercicios dependiendo de su consumo máximo de O_2 ($VO_{2m\acute{a}x}$) en aeróbicos, que son ejercicios de media-baja intensidad y larga duración conocidos como “cardiovasculares” por sus efectos positivos en la salud cardiovascular, y anaeróbicos, de alta intensidad y breve duración que se sirven de fuentes inmediatas de energía como el ATP muscular o la glucosa pero metabolizándolas por vías independientes de O_2 , ayudando a incrementar la masa muscular y potencia del deportista. La diferencia entre ambos reside en que, para obtener energía, el organismo necesita quemar hidratos de carbono y grasas, sirviéndose para ello del O_2 . Así, el ejercicio aeróbico es aquel que cuenta con el O_2 necesario para quemar estos sustratos, mientras que en el anaeróbico se produce una desproporción entre las demandas de O_2 del músculo y las posibilidades de suministro, por lo que el músculo se ve obligado a trabajar sin este con la consecuente producción de ácido láctico, que se acumula disminuyendo el pH

intramuscular inactivando los sistemas oxidativos y llevando a la musculatura al fallo (Finsterer, 2012).

Según el volumen de masa muscular implicada, se distinguen ejercicios locales, si utilizan menos de 1/3 de la musculatura total; ejercicios regionales, en los que es utilizada entre 1/3 y 1/2 de la musculatura total y ejercicios globales, si participa más de la mitad de la musculatura total (Hansen y cols., 2001).

También hay diferencias en cuanto a la contracción de las fibras musculares, clasificando los ejercicios en isotónicos, ejercicios dinámicos en los que la longitud muscular se modifica con el ejercicio, pero la tensión permanece constante. Estos a su vez pueden ser concéntricos, en los que la modificación es hacia el centro del vientre muscular y excéntricos, en los cuales la modificación se produce hacia los extremos musculares. Isométricos, ejercicios estáticos de corta duración en los que se mantiene la longitud muscular y se modifica la tensión. En ellos predomina la vía anaerobia y provoca cambios funcionales importantes en el organismo (Sanchis-Gomar y cols., 2011).

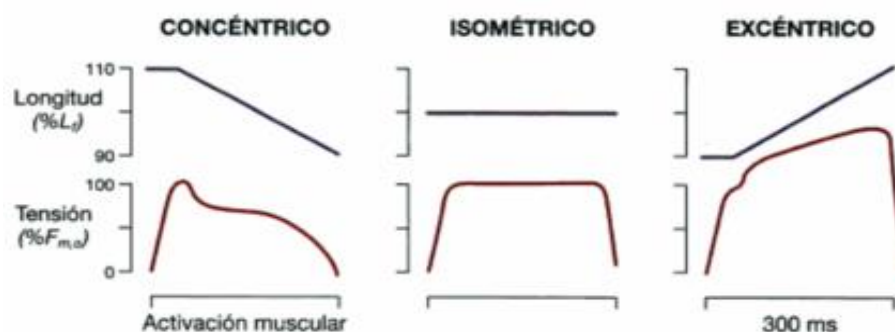


Figura 2. Cambios en la tensión muscular según la longitud muscular.

La longitud se indica como porcentaje de la longitud total de la fibra muscular (%L₁), en relación a la longitud de reposo. La fuerza o tensión es expresada como porcentaje de la máxima tensión isométrica (%F_{mo}). Obsérvese la forma de la curva de tensión durante el acortamiento, elongamiento y acción isométrica de la fibra muscular (Kaestner y Bogdanova, 2013).

Por último, según la capacidad física predominante distinguimos ejercicios de flexibilidad, en los que predomina el movimiento de una determinada articulación; ejercicios de velocidad, consistentes en ejercicios realizados lo más rápido posible; ejercicios de resistencia, realizados en un período de tiempo relativamente prolongado, con cargas bajas; ejercicios de fuerza, en los que se utiliza más de la mitad de la capacidad de fuerza y de potencia, en los que se utiliza fuerza a la mayor velocidad posible.

5. ADAPTACIONES HEMATOLÓGICAS AL EJERCICIO FÍSICO

5.1. ADAPTACIONES DE LA SERIE ROJA AL EJERCICIO FÍSICO

En el estudio de la serie roja se analizan los siguientes parámetros: 1) concentración de hematíes, 2) hematocrito (Hto): porcentaje de células en un volumen sanguíneo, 3) hemoglobina (Hb): molécula del eritrocito encargada del transporte de formas respiratorias, 4) Volumen corpuscular medio (VCM): tamaño de los hematíes, 5) hemoglobina corpuscular media (HCM): masa de hemoglobina por eritrocito, 6) concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): concentración de hemoglobina por célula, 7) amplitud de distribución eritrocitaria (ADE): indicador de la variación de volumen de los eritrocitos.

Se debe tener en cuenta que tanto el volumen sanguíneo total como los valores normales de alguno de estas determinaciones variarán en dependencia del sexo de la persona. En la tabla 1 se reflejan los valores normales para cada uno de estos parámetros.

Tabla 1. Valores normales de la serie roja en el hemograma, según el sexo. Mientras que los valores de volumen sanguíneo, eritrocitos, hemoglobina y hematocrito varían entre ambos sexos siendo mayores en el hombre, los índices eritrocitarios se mantienen constantes.

	VOLUMEN SANGUÍNEO (L)	ERITROCITOS TOTALES (n ^o células/mL)	HB (g/dL)	HTO (%)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	ADE (%)
HOMBRES	5'44	4.500.000	13,5	44'1	88	27	32	10'6
		-	-	-	-	-	-	-
		5.900.000	17,5	100	33	36	14'5	
MUJERES	3'96	4.000.000	12-16	40	88	27	32	10'6
		-	-	-	-	-	-	-
		5.200.000	100	33	36	14'5		

5.1.1. ADAPTACIONES AGUDAS EN LA SERIE ROJA

El volumen sanguíneo es la suma del volumen eritrocitario y del volumen plasmático, de tal manera que este variará dependiendo de los cambios que experimenten cada uno de sus componentes aisladamente. En los primeros minutos de ejercicio físico se produce un descenso del volumen plasmático, desencadenando una hemoconcentración, por lo que el recuento de glóbulos rojos se encuentra aumentado en torno a un 5%. La hemoconcentración es debida a las siguientes causas: 1) pérdidas de líquido por sudoración y respiración: el entrenamiento en condiciones de calor provoca un aumento de temperatura central que desencadena la sudoración como respuesta termorreguladora (Sawka y cols., 2000a); 2) aumento de la presión hidrostática capilar muscular que obliga al plasma a salir del compartimento vascular al intersticial (Ramírez Campillo, 2008); 3) aumento de la presión osmótica muscular por acúmulo de metabolitos (Harrison, 1985; Convertino, 1987) y 4) liberación de formas almacenadas en hígado y bazo principalmente. Todos estos procesos van a producirse en mayor o menor medida dependiendo, entre otros, de la temperatura ambiental, la humedad relativa ambiental, el aporte de líquidos durante el ejercicio y la intensidad y duración del mismo (Sawka y Montain, 2000b).

En cuanto a los índices hematológicos, los cambios van a consistir en un descenso del VCM por aumento de la osmolaridad plasmática y el aumento de la HCM, CHCM y ADE (Viru, 2001).

Tras la recuperación se produce un aumento del volumen plasmático (hemodilución) por la ingesta de líquidos, la normalización de la presión hidrostática capilar, el aumento de la osmolaridad sanguínea y la retención de agua y sodio por el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Los valores normales de reposo se recuperan entre 6 y 12 días tras la conclusión del ejercicio agudo.

5.1.2. ADAPTACIONES CRÓNICAS EN LA SERIE ROJA

Hace años existía la creencia de que entre las principales adaptaciones hematológicas se encontraba un incremento de la Hb en sangre (Convertino, 1991). Sin embargo, otros estudios afirman que el entrenamiento por sí solo no produce cambios en la Hb (Schumacher y cols., 2002) ni en el recuento de reticulocitos (Lombardi y cols., 2013) de atletas comparados con sujetos no entrenados, mientras que otros realizados en atletas adolescentes (Boyadjiev y Taralov, 2000), en jugadores de rugby (Banfi y Del Fabbro, 2007), en ciclistas (Wirnitzer y Faulhaber, 2007), en deportistas de fuerza (Hu y cols., 2008) y en triatletas (Diaz y cols., 2011) describen un descenso del Hto secundario al entrenamiento. De ellos se puede concluir que la mayoría de los atletas

presentan unos niveles de Hto inferiores a los de individuos sedentarios (Mairbäul, 2013; Böning y cols., 2011).

Baker y cols. (2011) en un estudio reciente demostraron que la adaptación que produce el entrenamiento de resistencia consiste en el incremento de la hematopoyesis y la movilización de progenitores hematopoyéticos de la médula ósea (Baker y cols., 2011). Las variaciones del Hto serán una consecuencia de esta adaptación además de la expansión de volumen plasmático.

5.1.2.1. ADAPTACIONES SOBRE EL VOLUMEN SANGUÍNEO

Con el entrenamiento se van a producir dos adaptaciones principales en el volumen plasmático que se sucederán en distintas etapas en el tiempo: 1) la expansión del volumen plasmático que puede darse rápidamente en horas o días de entrenamiento y 2) la expansión del volumen eritrocitario que sucede de forma más lenta, tras semanas de entrenamiento.

Es conocido desde hace años que el volumen sanguíneo es mayor en sujetos entrenados en resistencia respecto a los no entrenados, con similitudes en ambos sexos (Lippi y cols., 2002). El volumen plasmático aumenta en las primeras 24 horas post-ejercicio hasta un 20% respecto a los niveles previos al entrenamiento. En este periodo inicial, este aumento se debe esencialmente a la expansión de volumen plasmático sin modificación del volumen eritrocitario, por lo que se produce un fenómeno de hemodilución. La figura 3 ilustra el mecanismo por el que se produce esta expansión de volumen plasmático, que no es bien conocido, aunque se piensa que puede deberse a una mayor retención de fluidos corporales como resultado de la activación del eje RAA con la consecuente retención de sodio y agua (Milledge y cols., 1982), de la estimulación de la secreción de ADH por la neurohipófisis y del incremento de la síntesis hepática de albúmina. Por otro lado, también influye la disminución de la sensibilidad de los barorreceptores centrales, sensibles a la distensión de las arterias carótida y aorta, regulando la presión arterial. La hemodilución se relaciona con la cantidad e intensidad del ejercicio y permanece entre 3 y 5 días tras el cese de la actividad física. Esta adaptación disminuye la viscosidad de la sangre y mejora la hemodinámica cardiovascular, facilitando la oxigenación periférica muscular.

Aumentos del volumen plasmático (hemodilución)

Varias hipótesis:

1. Estímulo crónico del eje-renina-angiotensina-aldosterona
2. Síntesis proteica

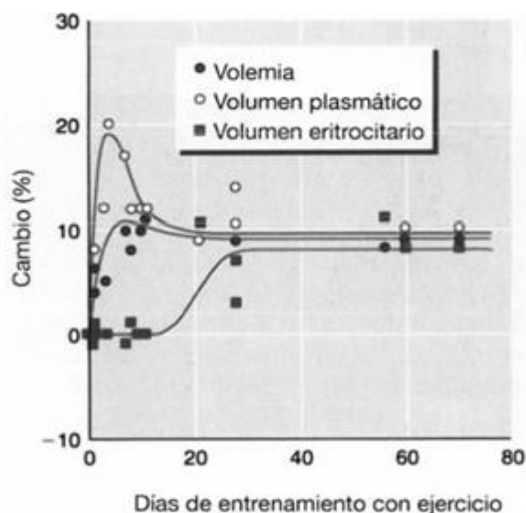


Figura 3. Mecanismos implicados en el aumento del volumen plasmático. El volumen plasmático aumenta de forma precoz respecto al volumen eritrocitario con el entrenamiento, aumentando en consecuencia la volemia (Sawka y cols., 2000b).

Después de 2-3 semanas de entrenamiento, es el volumen eritrocitario el que comienza a aumentar, llegando a alcanzar niveles un 8-10% superiores a los basales tras meses de entrenamiento, ya que este incremento acontece muy lentamente (Schmidt y Prommer, 2008). Aunque proporcionalmente este aumento es menor que el aumento de la volemia, a efectos prácticos esto se refleja en una mayor capacidad de transporte de O_2 de hasta el 16% (Kaestner y Bogdanova, 2013).

5.1.2.2. ERITROPOYESIS Y EJERCICIO FÍSICO

La masa total de eritrocitos en el sistema circulatorio está regulada estrechamente de forma que siempre haya un número adecuado de células en sangre para un transporte suficiente de O_2 . El factor que regula la producción de eritrocitos es la eritropoyetina (Epo). El principal estímulo para su producción es la hipoxia (especialmente renal y hepática), como se expone en la figura 4. Sin embargo, otros factores como la presión venosa central (PVC), la hormona del crecimiento (GH) y la nutrición también pueden contribuir a su producción. La Epo, secretada en un 90% por el riñón, estimula la producción de proeritroblastos a partir de células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea. Una vez formados los proeritroblastos, hace que estos se diferencien rápidamente acelerando la producción de eritrocitos, de forma que en menos de 24 horas del estímulo hipoxémico se produce un pico de Epo y unos 5 días después los nuevos eritrocitos (Guyton y Hall, 2006).

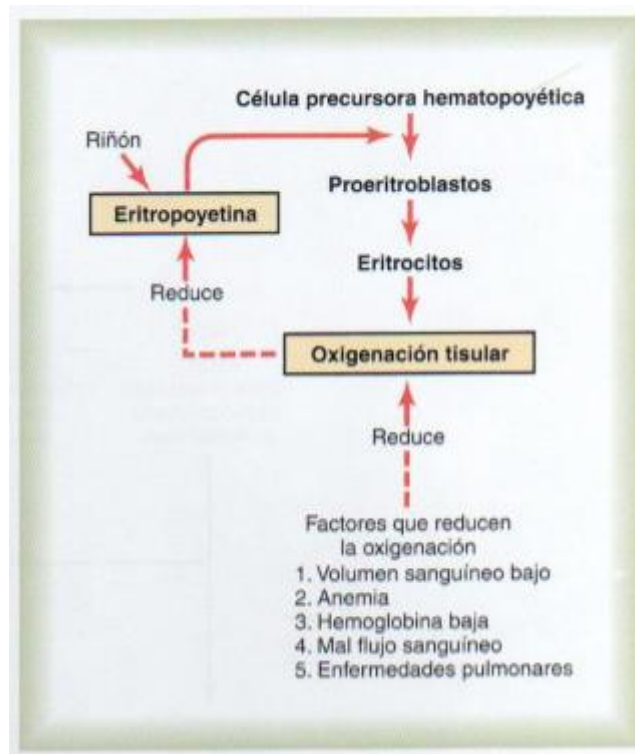


Figura 4. Eritropoyesis e hipoxia Proceso de formación de eritrocitos y factores que contribuyen a la hipoxia, su principal estímulo (Guyton y Hall, 2006).

5.1.2.3. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA

La molécula encargada de transportar el O_2 por la sangre hasta los tejidos es la Hb, de forma que aproximadamente el 97% del O_2 que se transporta de los pulmones a los tejidos lo hace unido a Hb y solo el 3% lo hace de forma libre en el plasma. La combinación del O_2 con la Hb es reversible, de forma que cuando la PO_2 es elevada, como ocurre en los capilares pulmonares, el O_2 se une a la Hb pero cuando esta presión es baja, como en los tejidos, el O_2 se separa de la Hb. La curva de saturación de la Hb se representa en la figura 5, en la que aparece un aumento progresivo del porcentaje de Hb unida al O_2 a medida que aumenta la PO_2 sanguínea (saturación porcentual de la Hb). Tiene especial importancia la zona de la curva denominada p50, cifra de PaO_2 necesaria para saturar la Hb en un 50%, de forma que si la p50 aumenta, la curva se desplaza a la derecha y la afinidad de la Hb por el O_2 disminuye.

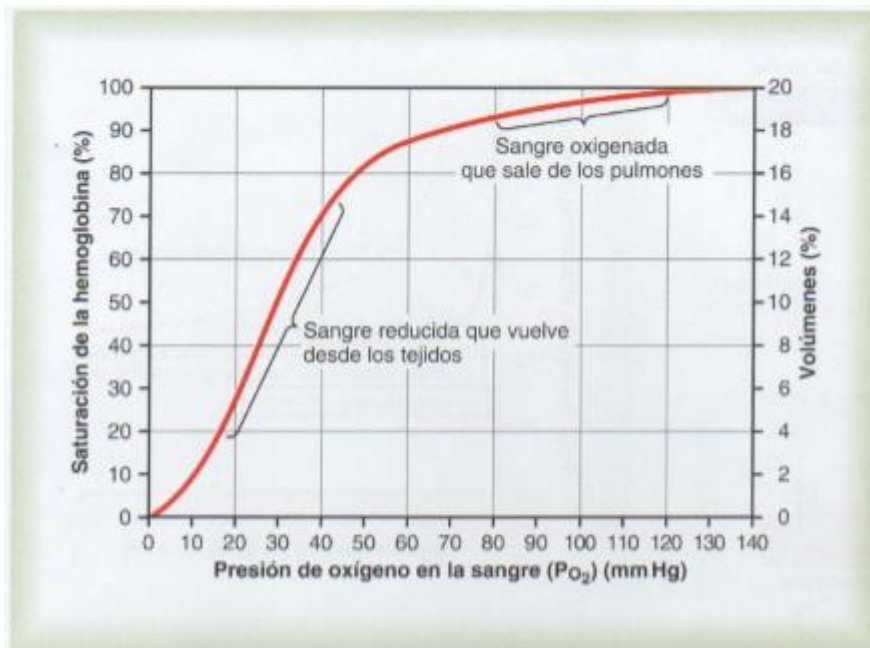


Figura 5. Curva de saturación de la hemoglobina. A medida que aumenta la PO_2 en sangre, aumenta la afinidad de la Hb a O_2 y con ello su unión (Guyton AC y Hall JE, 2006).

Durante el ejercicio intenso, la demanda de O_2 por parte de los músculos aumenta, haciéndolo en consecuencia la velocidad del flujo sanguíneo (Laughlin y cols., 2012). Las células musculares utilizan el O_2 a una velocidad rápida, que en casos extremos puede hacer que la PO_2 del líquido intersticial muscular disminuya desde los 40 mmHg normales hasta incluso 15 mmHg. Con una presión tan baja sólo permanecen 4'4 mL de O_2 (por cada 100mL de sangre) unidos a la Hb.

Como se observa en la figura 6, el entrenamiento produce una desviación de la curva de disociación de la Hb hacia la derecha. Este hecho es debido principalmente a la acción del 2,3-DPG y de la acidificación de la sangre por influencia del CO_2 , de iones H^+ , del ácido láctico y de otros metabolitos.

El 2,3-DPG es un intermediario del ciclo de Krebs que interviene en la regulación del O_2 y la Hb, rodea a la Hb y estabiliza la forma desoxigenada, haciendo que se disocie en mayor medida del O_2 y desplazando así la curva a la derecha. Los niveles de 2-3 DPG aumentan como adaptación a las situaciones de hipoxia crónica, la cual estimula a su vez la eritropoyesis y la formación de nuevos eritrocitos. Esta población eritrocitaria joven posee una mayor actividad metabólica, produciendo mayores cantidades de 2,3-DPG, por lo que en individuos entrenados este metabolito se encuentra en concentraciones superiores (Mairbäurl y cols., 1983, 1990; Mairbäurl, 2013).

Por otro lado el CO_2 es liberado por las fibras musculares durante el ejercicio, lo que contribuye a la disminución del pH y el desplazamiento de la curva a la derecha. El papel del ácido láctico, del ácido pirúvico y de otros intermediarios del ciclo de Krebs contribuyen de forma similar al descenso del pH, aunque al acumularse en el músculo también desplazan la curva de la Hb por otros mecanismos relacionados con las uniones de cloro con la Hb (Mairbäurl y Weber, 2012). Por último, se produce un aumento de la temperatura corporal que desplaza la curva a la derecha, especialmente la p50.

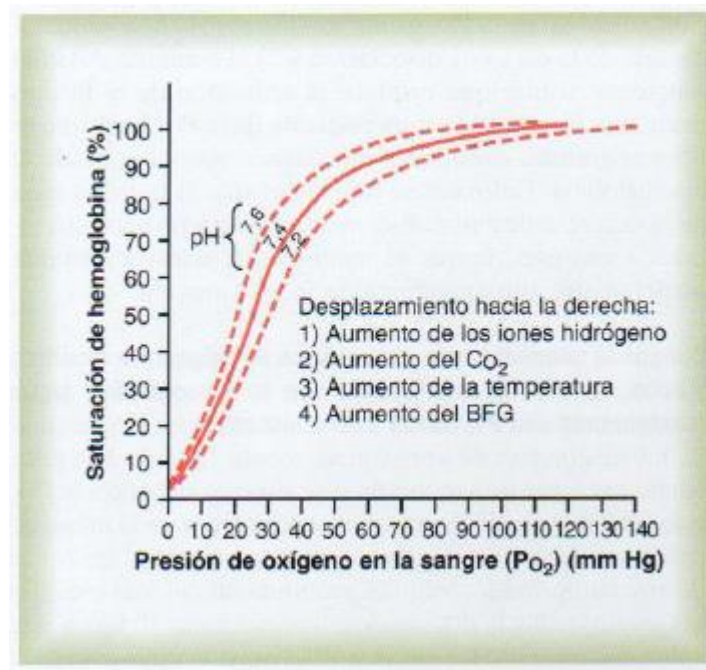


Figura 6. Desplazamiento de la curva de disociación de la Hb según pH, CO_2 , T° y ácido bifosfoglicérico (BFG). El aumento de las concentraciones de BFG y el descenso del pH son los principales factores que desplazan la curva de disociación de la Hb hacia la derecha (Guyton y Hall, 2006).

El hecho de que la curva de disociación de la Hb se desplace a la derecha, implica la liberación de mayores cantidades de O_2 a los tejidos. A esto se añade la captación de cantidades adicionales de O_2 desde los alveolos pulmonares debido a que la curva de la Hb se desplaza, por el contrario, a la izquierda (Guyton y Hall, 2006). Con el entrenamiento, los índices hematológicos varían, aumentando el VCM y la ADE, mientras que la HCM y CHMC permanecen sin cambios.

No solamente la Hb juega un papel relevante en el transporte de O_2 en la sangre, sino que la mioglobina es también un importantísimo elemento para mantener el O_2 en el músculo. Esta molécula es particularmente abundante en fibras de contracción lenta y tiene un gran potencial de resistencia oxidativa, de forma que actúa como un dispositivo de seguridad permitiendo asegurar el suministro de O_2 al músculo en condiciones de emergencia. A diferencia de la Hb, la mioglobina está formada por una cadena polipeptídica única unida a un solo grupo *hemo*, de forma que su

curva de saturación característica va a tener forma hiperbólica. En la figura 7 se observa la curva de saturación de Hb frente a la de la mioglobina.

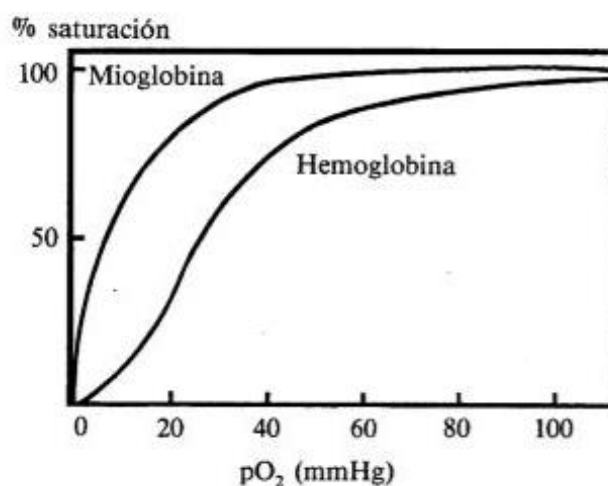


Figura 7. Curva de saturación de la Hb frente a la de la mioglobina (Barbany, 1990).

Con semanas de entrenamiento aparece un aumento del número de reticulocitos circulantes reflejado en un aumento del VCM y descensos en la CHCM. Este hecho hace pensar que predomina como adaptación la eritropoyesis frente a la hemólisis, de forma que la realización de ejercicio físico de forma continuada desencadena la destrucción de los eritrocitos más viejos, que son los más susceptibles a los mecanismos de hemólisis citados, a la vez que se produce un estímulo para la producción de nuevos eritrocitos jóvenes, que son liberados a la circulación (Díaz y cols., 2011; Jelkmann y Lundby, 2011). Esta nueva población de eritrocitos jóvenes tiene una mayor concentración de 2-3 DPG y una menor afinidad de la Hb por el O₂ (mayor p₅₀), lo que facilita junto con el aumento de volumen plasmático, la oxigenación de los tejidos periféricos (Mairbaürl y cols., 1983).

5.1.2.4. PSEUDOANEMIA DEL DEPORTISTA

Cuando el aumento de volumen plasmático se acompaña de la ausencia del incremento eritrocitario, como sucede en las fases iniciales de la adaptación crónica, se produce un fenómeno de hemodilución que explica los valores relativamente bajos de Hto que presentan muchos corredores de fondo entrenados, lo que se conoce como “pseudoanemia del deportista” (Sawka y cols., 2000a).

5.1.2.5. ANEMIA DEL DEPORTISTA

Además del fenómeno de hemodilución, el ejercicio físico intenso y prolongado puede ocasionar disminuciones en el número de células eritrocitarias de entre un 12 y un 30% del total, dando lugar

a una verdadera anemia con disminución de la cantidad real de Hb sérica. La pérdida de eritrocitos es consecuencia de la hemólisis secundaria a microtraumatismos producidos por 1) compresiones capilares por contracciones musculares intensas, 2) aumento de la velocidad del flujo sanguíneo al incrementarse el gasto cardíaco y 3) “hemólisis de la planta del pie”: traumatismos repetidos en la planta del pie sobre superficies duras mientras se corre (Telford y cols., 2003). Este mecanismo depende de la susceptibilidad individual del deportista y del tipo de deporte y su intensidad (Miller y cols., 1988; Sanchis-Gomar y cols, 2013).

También pueden darse casos de otros tipos de anemia como consecuencia de: 1) déficit de hierro que produce una disminución en la producción de glóbulos rojos por falta de hierro o ferritina sérica (anemia ferropénica). Algunas causas no fisiológicas pero relacionadas con el deporte podrían ser la pérdida de hierro por sangrado gastrointestinal o el secuestro de complejos hierro-lactoferrina inducido por la inflamación o inhibición de la Epo; 2) descenso de la eritropoyesis por inflamaciones crónicas o desórdenes hormonales y; 3) el exceso de hemólisis – anemia hemolítica.

Diversos estudios han demostrado una alta incidencia de deficiencia de hierro en atletas, particularmente en ciclistas y corredores. Esto es así ya que tras ejercicios prolongados disminuyen los valores de hierro sérico y total, aumentando la capacidad de fijación total de hierro (concentración media de transferrina) y disminuyendo su saturación.

La pérdida de hierro es más frecuente en mujeres atletas que en la población femenina general, de forma que hasta un 80% de las mujeres que practican ejercicio físico regular presentan cifras bajas de hierro y ferritina sérica (Nachtigall y cols., 1996). Aunque esta deficiencia es más acusada en mujeres, sobre todo de ferritina, aparece en la mayoría de los corredores de media-larga distancia, comparados con sujetos no entrenados.

La respuesta del hierro varía con: 1) la intensidad del ejercicio, aumentando sus pérdidas tras el ejercicio agudo extenuante y recuperando sus valores basales al 4º-6º día; 2) su duración, descensos por ejercicios prolongados como en los ciclistas participantes en el Giro d'Italia (Corsetti y cols., 2012) y; 3) con el entrenamiento del sujeto, mayores descensos a las 24 horas del ejercicio en sujetos no entrenados.

5.1.2.6. CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN LOS ERITROCITOS

La fragilidad del eritrocito aumenta tras el esfuerzo físico, siendo máxima a las 7 horas de concluir este. De esta forma, se observan una serie de cambios morfológicos provocados por el ejercicio físico repetido que pueden prolongarse hasta 10 días tras el mismo en algunos atletas.

Los principales cambios de morfología del hematíe consisten en la anisocitosis de los mismos secundaria a la constante pérdida por hemólisis simultáneamente a su regeneración como adaptación crónica al deporte. También se puede observar la poiquilocitosis de algunos de ellos ya que, como hemos visto, los eritrocitos que se pierden son los más antiguos y menos viables, con morfologías anormales. Finalmente, también puede observarse la estomatocitosis de algunos eritrocitos, de forma que adquieren una morfología unicóncava (Bonilla y cols., 2005), (Gwozdziński y cols., 2013).

5.2. ADAPTACIONES DE LOS GLÓBULOS BLANCOS AL EJERCICIO

La inmunidad es un estado o capacidad de defensa que posee el organismo para hacer frente a la acción de sustancias extrañas o antigénicas, no importa de qué naturaleza (Cordova, 2003). Así, el sistema inmune nos defiende de agresiones externas por seres vivos (bacterias, virus, hongos...) pero también de otros factores inertes (polen...), diferenciando lo que es propio del organismo de lo extraño (como en el caso de rechazo de trasplantes).

La actividad física conlleva una serie de demandas sobre el organismo que son dependientes del tipo, intensidad y duración del ejercicio, lo que a su vez tiene importantes repercusiones sobre la capacidad de respuesta y adaptación del sistema inmune del atleta. De forma recíproca, la capacidad de respuesta inmune del deportista repercute sobre su salud, y esta, sobre su rendimiento físico.

5.2.1. ADAPTACIONES AGUDAS DE LA SERIE BLANCA AL EJERCICIO

Diversos estudios demuestran que el ejercicio físico intenso desencadena leucocitosis (Suzuki y cols., 2003; Smith y cols., 2004). El efecto de ejercicio físico sobre la inmunidad requiere tener en cuenta el tipo de ejercicio, su duración, su intensidad y el nivel inicial de forma física del sujeto. La actividad física altera tanto el número como las capacidades funcionales de diferentes tipos de células del sistema inmune, siendo la primera adaptación el aumento del recuento leucocitario y con ello la producción de leucocitosis. Esta leucocitosis transitoria es tanto más pronunciada cuanto mayor sea la intensidad y menos entrenado se encuentre el sujeto (Virus, 2001).

El elemento fundamental de la relación ejercicio-sistema inmunológico es la respuesta al estrés originada por la actividad física, la cual implica tres sistemas (figura 8): 1) sistema nervioso: inervación simpática de la corteza suprarrenal y ganglios simpáticos; 2) sistema endocrino: estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHSR) y producción de hormonas del estrés

y; 3) sistema inmune: producción de mediadores (citoquinas) que condicionan la respuesta del eje HHSR. Los mediadores producidos por cada uno de estos sistemas se exponen en la tabla 2.

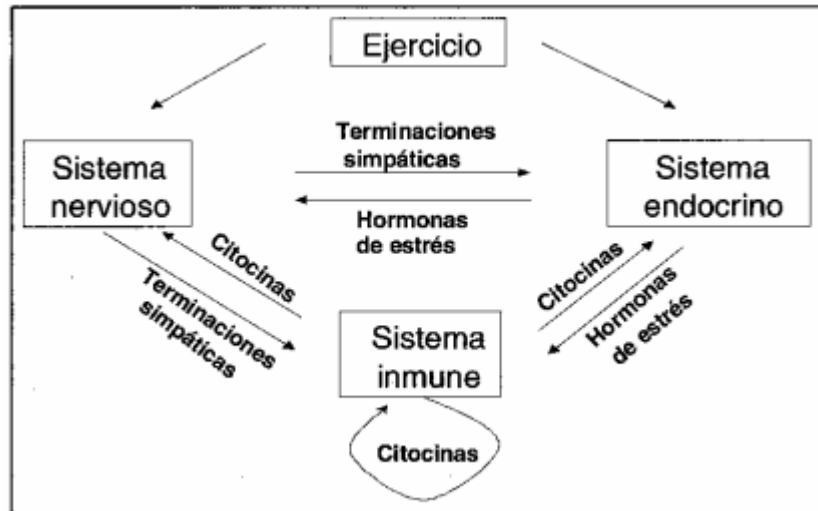


Figura 8. Relación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune en la respuesta originada por el ejercicio físico (Wierescen, 2005).

Tabla 2. Mediadores producidos como respuesta al ejercicio físico (Wierescen, 2005).

Grupo de Mediadores	Fuente de los Mediadores	Mediadores
Mediadores endocrinos de la respuesta de estrés	Hipotálamo Hipófisis anterior Corteza suprarrenal	CRH, GH, ACTH, β -endorfinas, cortisol, catecolaminas
Mediadores paracrinos del sistema inmune	Citoquinas pro inflamatorias Macrófagos titulares Linfocitos T	IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , IL-5
Citoquinas con efecto inmunosupresor y antiinflamatorio	Diversas células inmunes y no inmunes	IL-10, IL-1ra, TGF β

El ejercicio físico intenso produce, por los microtraumatismos repetidos, una respuesta inflamatoria que consiste en una elevación de los niveles de citoquinas pro y antiinflamatorias, incrementándose estas últimas más lentamente.

La IL-1 y el TNF- α aumentan con el ejercicio físico de máxima intensidad, activando procesos inflamatorios (Dampirchi y cols., 2011). La IL-6 es una citocina que se produce a nivel local en el músculo dañado y que amplifica la señal inflamatoria de IL-1 y TNF- α , siendo el principal mediador

de las consecuencias sistémicas de la inflamación. Su producción se estimula por la adrenalina y entre sus acciones destaca la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, promoviendo la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol. La IL-6 aumenta durante el ejercicio en personas sanas (Knudsen y cols., 2008).

Las proteínas de fase aguda (PFA) aumentan durante el ejercicio intenso debido al daño muscular que se produce (Ledue y Rifai, 2003). Varios estudios demuestran que la proteína C reactiva, aumenta en ciclistas entre los días 1 y 22 durante el *Giro d' Italia* (Corsetti y cols., 2012) y en corredores hasta 24 horas tras una carrera (Weight y cols., 1991). El ejercicio tiene un efecto dual sobre estas proteínas: como adaptación aguda, las PFA aumentan, sin embargo el entrenamiento origina su reducción en reposo (Abramson y Vaccarino, 2002).

Los niveles del complemento aumentan un 10-15% tras el ejercicio. Sin embargo y de la misma manera que ocurre con las PFA, los sujetos entrenados presentan niveles inferiores en reposo que individuos sedentarios.

En cuanto a los anticuerpos, el ejercicio tiene poco efecto sobre la concentración de los diferentes tipos de inmunoglobulinas, tanto tras el ejercicio agudo como tras el ejercicio crónico.

El estrés físico aumenta los niveles de las hormonas de estrés en sangre, incluyendo catecolaminas, hormona del crecimiento (GH), β -endorfinas, ACTH y cortisol. Las concentraciones de adrenalina y cortisol aumentan en relación a la capacidad individual y en función de la intensidad del ejercicio explicando las variaciones leucocitarias secundarias al mismo. La leucocitosis en ejercicios de corta duración es causada por el aumento de la concentración de adrenalina a expensas de linfocitos, especialmente en ejercicios de alta intensidad en los que aumenta la concentración de ácido láctico (Langford y cols., 2001). Sin embargo, en ejercicios mantenidos durante más de una hora, el cortisol actúa de manera sinérgica provocando neutrofilia, eosinopenia, linfopenia e inhibiendo la síntesis de IL-1 y TNF- α (Lombardi y cols., 2011). Al final de los ejercicios de larga duración, la disminución de cifras sería causada por el descenso de la concentración de adrenalina a pesar de que se mantenga elevada la de cortisol, hecho que, por otra parte, provoca el mantenimiento o descenso más lento de las cifras de leucocitos a expensas de neutrófilos (Kratz y cols., 2002) tras la finalización del ejercicio.

La tasa de leucocitos aumenta hasta 4 veces y puede mantenerse hasta 24 horas tras el ejercicio. Este aumento tiene lugar a expensas de linfocitos, especialmente linfocitos B y NK, que aumentan hasta un 300%. La cifra de Linfocitos B aumenta durante el ejercicio, pero retorna rápidamente a los niveles basales. La cifra de las células NK aumenta entre un 150-300% en respuesta a ejercicio

submáximo, máximo y submáximo prolongado, aunque puede disminuir tras ejercicio de resistencia intenso. Las células NK tienen alta afinidad por los receptores β 2-adrenérgicos, lo que explica porque aumenta significativamente su nivel en sangre durante los ejercicios intensos, cuando las concentraciones de adrenalina son elevadas. Parece que las células NK son movilizadas a la circulación durante el ejercicio y posteriormente retiradas de ella, normalizándose sus tasas en menos de 24 horas tras cualquier tipo de ejercicio. El recuento de linfocitos T aumenta hasta un 150% tras ejercicios breves de máxima intensidad, sobre todo los linfocitos CD8, por lo que el cociente CD4/CD8 disminuye. A su vez aumentan los monocitos y los neutrófilos registrándose cifras de hasta 35.000/mm³. El número de monocitos en reposo es normal en atletas, pero aumenta rápidamente en respuesta al ejercicio de corta y/o larga duración, estando la magnitud del aumento relacionada con la forma física y la duración del ejercicio (Pedersen y cols., 1994).

A este hecho se suma que en reposo un gran número de células permanecen adheridas a las paredes de los vasos sanguíneos, pero al iniciarse el ejercicio y aumentar el volumen y la velocidad del flujo sanguíneo son arrastradas a la circulación, de manera que cuanto mayor sea la intensidad del ejercicio, mayor será dicha elevación. Además, la médula ósea también libera formas jóvenes de neutrófilos y monocitos, pero solo tras ejercicios prolongados (McCarthy y Dale, 1988).

5.2.2. ADAPTACIONES CRÓNICAS DE LA SERIE BLANCA AL EJERCICIO

En reposo, la actividad oxidativa de los individuos entrenados está disminuida con respecto a los no entrenados. Esto puede deberse a una adaptación para reducir la respuesta inflamatoria al daño tisular de baja intensidad, como la que se produce con el ejercicio sobre el tejido muscular. Así, el ejercicio físico de baja intensidad disminuye la concentración plasmática de cortisol y catecolaminas respecto a los individuos no entrenados (Kraemer y Ratamess, 2005) y con ello sobre la respuesta inflamatoria. Los niveles de las PFA son inferiores en deportistas que en individuos no entrenados (Abramson y Vaccarino, 2002).

El ejercicio no tiene efecto a largo plazo sobre las cifras de leucocitos en reposo que, por lo tanto, son normales en los individuos entrenados (Cordova y Álvarez de Mon, 2001).

5.2.2.1. INMUNOSUPRESIÓN PRODUCIDA POR EL EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio intenso, especialmente el que requiere mayor proporción de contracciones excéntricas, induce respuestas inflamatorias transitorias en los músculos, mantenidas entre 2 y 72 horas tras el ejercicio, secundarias a microtraumatismos musculares provocados por grandes cargas de entrenamiento. La repetición de dichas lesiones puede provocar una inflamación local crónica o

recurrente que puede tener una intensidad tal que provoque repercusiones sistémicas, alterando la capacidad inmune del deportista y conduciendo a situaciones de inmunosupresión de forma similar a la generada por el estrés físico severo producido en estados patológicos (Pedersen y cols., 1995).

Entre las variaciones que encontramos disminuye el recuento linfocitario en sangre, reduciéndose su capacidad proliferativa y citotóxica espontánea. También se elevan los niveles de citoquinas (proinflamatorias y antiinflamatorias) y aparece neutrofilia con alteración funcional (Chicharro y Fernández Vaquero, 2006). Las consecuencias se exponen en la figura 9.

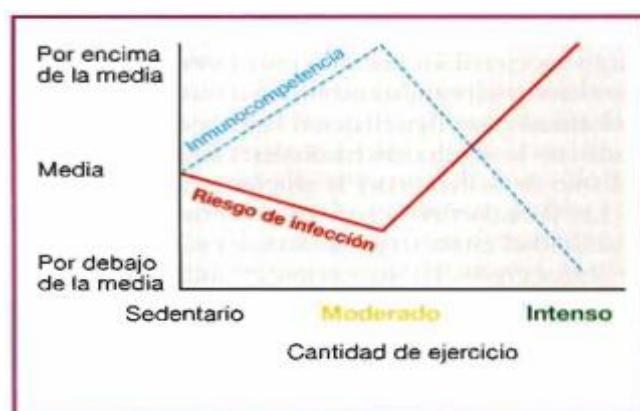


Figura 9. Variaciones inmunitarias respecto a la carga de ejercicio. Las cargas moderadas de ejercicio mejoran la capacidad inmunológica mientras que el ejercicio intenso disminuye su competencia (Chicharro y Fernández Vaquero, 2006).

Las β -endorfinas aumentan en suero cuando el ejercicio se realiza por encima de una intensidad igual al 55-60% del VO_2 max, de forma similar a la ACTH, estimulante del cortisol. Una vez sobrepasado este umbral, la concentración de estas endorfinas aumenta hasta cinco veces con respecto al estado de reposo. Como consecuencia, la activación crónica de estos sistemas por el entrenamiento mantenido fortalece las respuestas de anticuerpos y aumenta la actividad citotóxica espontánea (Loehrke y cols., 1996).

5.3. ADAPTACIONES DE LA HEMOSTASIA Y EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO AL EJERCICIO FÍSICO

La importancia de la hemostasia radica en la asociación entre su desestabilización y la incidencia de enfermedades cardiovasculares, de forma que la angina de pecho, el infarto de miocardio y la muerte súbita se han asociado a la formación de trombos en las arterias coronarias. Un alto porcentaje de casos de muerte súbita (hasta el 70%) relacionados con el ejercicio pueden estar relacionados con la oclusión de una o más de estas arterias por trombos plaquetarios.

Entre los marcadores utilizados para estudiarla, la concentración plasmática de fibrinógeno mantiene una importante relación con la enfermedad cardiovascular, además del factor VII y el VIII y los marcadores de formación de fibrina (complejo trombina-antitrombina). El tromboxano A2 también cobra especial relevancia en los casos de estudio de muerte súbita durante el ejercicio, relacionándose con la producción de espasmos en las arterias coronarias (Bärtsch, 1999). En relación con la actividad fibrinolítica, el activador tisular del plasminógeno (tPA) y su principal factor inhibidor, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), cobran especial relevancia. De esta forma, tanto el descenso del tPA como el aumento del PAI-1 se han asociado a la prevención de eventos cardiovasculares isquémicos.

5.3.1. ADAPTACIONES AGUDAS AL EJERCICIO AGUDO

Tras la realización de un ejercicio de máxima intensidad se produce la activación transitoria de la coagulación sanguínea y de la agregación plaquetaria, entre otros debido a la formación de trombina, la hiperreactividad plaquetaria y el incremento de actividad de varios factores de la coagulación, especialmente el factor VIII y el factor de von Willebrand (Lippi y Maffulli, 2009). Estas variaciones están compensadas con el aumento de la fibrinólisis inmediatamente tras el ejercicio y la disminución de la sensibilidad plaquetaria a la prostaciclina (PGI₂), inhibidora de la activación plaquetaria. Estas alteraciones no suponen un mayor riesgo de trombosis aguda en personas sanas, de hecho, de mantenerse dan lugar a adaptaciones beneficiosas a largo plazo protegiendo contra el riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares en individuos entrenados.

En mujeres con factores de riesgo (tabaquismo, anovulatorios...) y sobre todo en pacientes con enfermedad coronaria, el ejercicio físico intenso puede provocar la lesión de una placa aterosclerótica facilitando la formación de un trombo plaquetario sobre ella. Para evitarlo, las personas con enfermedad coronaria deberían evitar los esfuerzos físicos intensos (Chicharro y Fernández Vaquero, 2006).

5.3.1.1. FUNCIÓN PLAQUETARIA

El ejercicio físico aumenta el recuento plaquetario periférico debido a la liberación de plaquetas del *pool* esplénico, médula ósea y lecho vascular pulmonar. Es un aumento transitorio, recuperándose los valores de reposo unos 30 minutos tras la finalización del ejercicio. La intensidad del ejercicio es determinante del recuento de plaquetas, ya que para que estas aumenten de forma significativa se necesitan altas intensidades de ejercicio por encima del 85% de la frecuencia cardiaca máxima (Taniguchi y cols., 1984). Las plaquetas también aumentan de tamaño, correspondiendo este aumento a subpoblaciones jóvenes con mayor actividad.

La activación plaquetaria permite su interacción entre sí y con la pared de vasos sanguíneos, provocando un mayor reclutamiento y adhesión entre ellas y con el epitelio vascular. Los resultados de los estudios que tratan de averiguar si el ejercicio causa o no una activación plaquetaria son incongruentes, sin embargo, se ha demostrado que dicha activación plaquetaria es más evidente en actividades anaeróbicas, relacionando este hecho con la acidosis metabólica, la respuesta a las catecolaminas y las microlesiones endoteliales (Chicharro, 1995). Tras el ejercicio agudo la sensibilidad de las plaquetas a la PGI_2 está disminuida, siendo este hecho mucho más pronunciado tras el ejercicio anaeróbico.

En cuanto a la agregación plaquetaria, la respuesta varía dependiendo del tipo de ejercicio y del nivel de entrenamiento del sujeto, siendo mayor con la práctica de ejercicio anaeróbico y en sujetos no entrenados (Lippi y Maffulli, 2009). Se postula que esta aumenta por mecanismos tales como la lesión endotelial producida por el aumento del flujo sanguíneo y su turbulencia; el aumento de la sensibilidad plaquetaria al ADP y su unión al colágeno endotelial (Dimitriadou y cols. 1977), el aumento de catecolaminas; el aumento de temperatura corporal; la acidosis láctica y el metabolismo anaerobio y la destrucción mecánica de los eritrocitos en ejercicios de larga duración. Estas modificaciones han sido estudiadas (Chicharro y cols., 1994) en base a la intensidad del ejercicio concluyendo que cuando la intensidad de trabajo supera los 4 mM de lactato en sangre correspondientes al umbral anaeróbico, como expone el método de Mader en la figura 10, aumenta la agregación plaquetaria (figura 11).

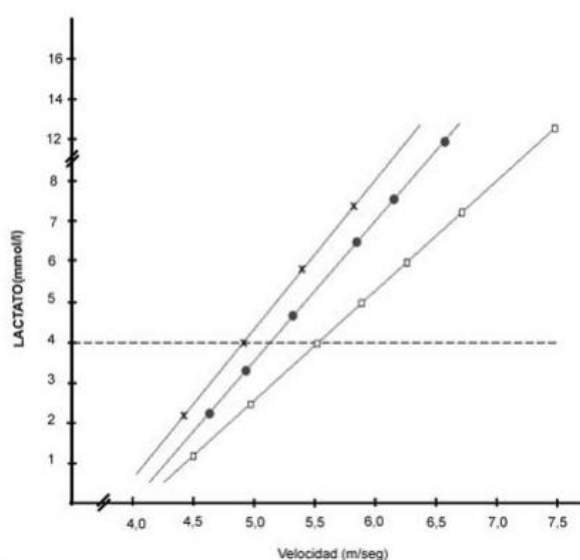


Figura 10. Método de Mader. Promedio de la concentración de lactato en que la mayor parte de los sujetos sanos y físicamente activos, pasan de realizar un ejercicio aeróbico a trabajar en condiciones anaeróbicas. La intensidad en la que se alcanza el umbral tiene un carácter individual (Mader y cols., 1976).

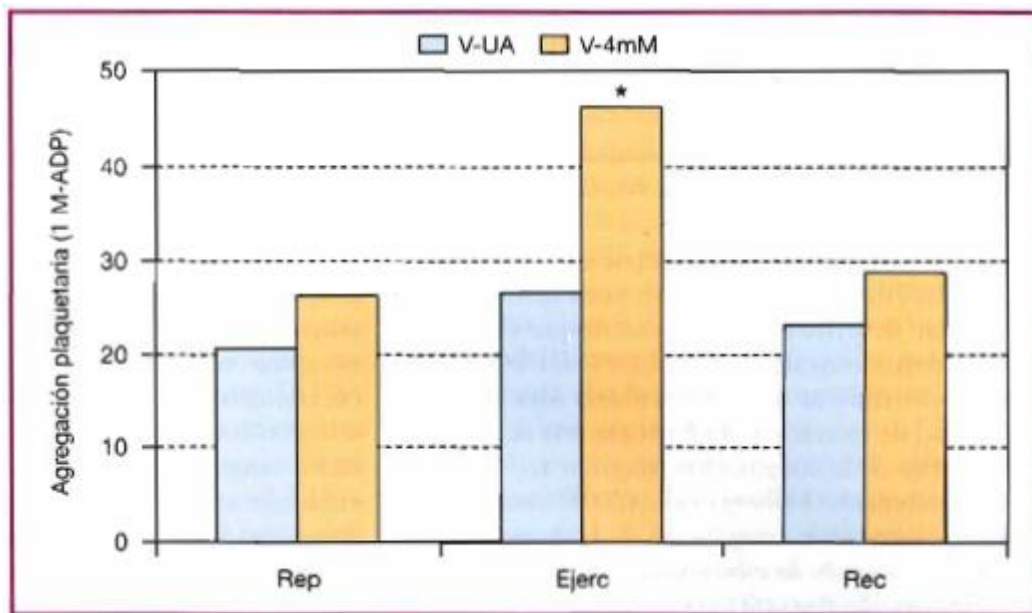


Figura 11. Respuesta de la agregación plaquetaria al ejercicio realizado a dos intensidades diferentes (V-UA: velocidad correspondiente al umbral aeróbico; V-4mM: velocidad correspondiente a una concentración plasmática de lactato de 4mM/L). Rep: reposo; Ejerc: 30 minutos de ejercicio; Rec: 30 minutos postejercicio (Chicharro y cols., 1994).

5.3.1.2. COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La activación de la coagulación sanguínea es el resultado de la formación de trombina y tiene como consecuencia la formación de fibrina. La ruta principal de este suceso es la extrínseca, que se activa por una lesión vascular, siendo el papel de la vía intrínseca menos relevante fisiológicamente pero no por ello menos importante en relación al ejercicio físico, puesto que es la vía que más se modifica en relación al mismo.

La mayoría de los estudios han demostrado cómo la coagulación es más rápida tras la realización de un ejercicio físico con respecto al estado basal (Wannamethee y cols., 2002) (Lippi y Maffulli, 2009). La activación de la vía intrínseca se refleja en el acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) entre un 7 a 33% tras ejercicios submáximos y máximos, siendo necesaria una gran intensidad y duración del ejercicio para provocar estos cambios (Mandalaki y cols., 1960). Dicha activación persiste una hora postejercicio, tanto en sujetos entrenados como no entrenados (van der Burg y cols., 2000). En cuanto a la vía extrínseca no se han observado modificaciones importantes, puesto que el tiempo de protrombina (TP) permanece estable tras cualquier tipo de ejercicio. No está claro el mecanismo por el cual se altera la vía intrínseca sin modificación de la extrínseca.

5.3.1.3. FACTOR VIII Y OTRAS SEROPROTEASAS

La actividad del complejo factor VIII aumenta del orden de un 200 a un 400% con el ejercicio físico de alta intensidad, haciéndolo en mayor medida al aumentar el volumen total de trabajo (intensidad y duración). No se conoce el mecanismo responsable, pero es sabido que dicho aumento sólo se produce al superar un umbral de intensidad comprendido entre el 95% y el 100% del VO₂max, relacionándolo con la activación simpaticoadrenal y la producción endógena de óxido nítrico. Asimismo los valores del factor de von Willebrand se elevan significativamente tras la realización de ejercicio físico agudo, especialmente en sujetos sedentarios. Sin embargo, tras su finalización solo permanece elevado durante unas horas el factor VIII, de forma proporcional a la intensidad del ejercicio (Ribeiro y cols., 2007).

La actividad de la antitrombina III (AT₃) disminuye significativamente tras el ejercicio agudo. De igual manera se han descrito aumentos del factor plaquetario IV, lo que entorpece la unión de la AT₃ al endotelio vascular, favoreciendo la coagulación (Prisco y cols., 1993).

El fibrinógeno promueve la agregación plaquetaria y juega un papel de gran importancia en la fase final de la cascada de coagulación. La elevación de las concentraciones de fibrinógeno es un factor de riesgo cardiovascular independiente, de manera que los estudios que han investigado sus modificaciones con el ejercicio han producido resultados conflictivos (El-Sayed, 1996).

5.3.1.4. ACTIVIDAD FIBRINOLÍTICA

La actividad fibrinolítica aumenta hasta 5-10 veces inmediatamente después de la realización de un ejercicio físico intenso y prolongado, siendo esta elevación mayor cuanto más intenso y duradero sea este y en sujetos entrenados respecto a sedentarios. Inmediatamente tras el ejercicio físico agudo, aumenta el tPA significativamente en contraste con el PAI-1, cuyos niveles disminuyen hasta 1 hora tras su finalización (Ribeiro y cols., 2007; Smith, 2003).

Hay que tener en cuenta la existencia una variación circadiana de la actividad fibrinolítica, de manera que los niveles más bajos de su actividad se dan en las primeras horas del día y los más elevados por la noche. Esto debe ser considerado sobre todo en pacientes con patología cardiovascular a la hora de establecer un programa de ejercicio. La adrenalina puede estar relacionada con el mecanismo responsable del aumento del tPA, de forma que el ejercicio físico por encima del umbral anaeróbico aumenta significativamente de la secreción de tPA (Rankinen y cols., 1995). Finalmente, los productos de la degradación de la fibrina (PDF) aumentan tras ejercicios submáximos-máximos, lo cual pone de manifiesto la lisis de los depósitos de fibrina en los vasos sanguíneos durante el ejercicio físico intenso.

5.3.2. ADAPTACIONES CRÓNICAS DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN AL EJERCICIO

En contrapartida a la respuesta inicial aguda al ejercicio físico y como se expone en la tabla 3 el entrenamiento físico aeróbico a moderada intensidad provoca la disminución de la activación y agregación plaquetaria como adaptación principal, aumentando la sensibilidad a la PGI₂ y la actividad fibrinolítica. Por otra parte, el entrenamiento físico regular a intensidades moderadas provoca una disminución del número de plaquetas circulantes y de su amplitud de distribución, lo que indica que la población de trombocitos es homogénea, de menor tamaño y menos activos que tras el ejercicio agudo (Ferguson y Guest, 1974). Con esto se concluye que el entrenamiento regular provoca un descenso de la agregabilidad plaquetaria (Coppola y cols., 2004) y consecuentemente de la coagulación, lo cual resulta beneficioso a largo plazo contra eventos cardiovasculares (Lee y Lip, 2004). Asimismo, en sujetos sedentarios la actividad fibrinolítica es menor que en atletas, mejorando tras someterse a programas de entrenamiento con la suficiente duración para dar lugar a la aparición de estas adaptaciones. Se observa que los niveles de tPA y PAI-1 en reposo se relacionan con los valores del VO₂max, lo que sugiere que un aumento de la capacidad aeróbica puede incrementar el potencial fibrinolítico (aumento de la actividad del tPA y descenso del PAI-1) tras tres meses de entrenamiento (Gris y cols., 1990).

En diversos estudios, no se observaron diferencias entre atletas entrenados e individuos sedentarios en los niveles de factores de la coagulación (factor VII, factor de von Willebrand y factor VIII). Esto apoya la hipótesis de que el ejercicio físico únicamente provoca cambios transitorios en la coagulación (Watts, 1991). Sin embargo, otros estudios exponen que las variaciones de los factores X, XII y VII no están claras (van der Burg y cols., 1995, 1997) habiendo estudios que sostienen una disminución del factor de von Willebrand, el fibrinógeno y los factores VIII y IX tanto mayor cuanto mayor sea la actividad física regular del sujeto (Mora y cols., 2007; Myint y cols., 2008; Hamer y Steptoe, 2008). Aunque en reposo los niveles de factor VIII no se diferencian entre sujetos sedentarios y deportistas, se ha demostrado que en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, tras cuatro semanas de entrenamiento aeróbico los valores del factor VIII descienden en reposo.

Tabla 3. Respuestas y adaptaciones al ejercicio de los mecanismos que controlan la hemostasia.

VARIABLE	EJERCICIO AGUDO (Hipercoagulabilidad)	ADAPTACIÓN CRÓNICA (Hipocoagulabilidad)
FUNCIÓN PLAQUETARIA		
(HEMOSTASIA PRIMARIA):		
Número de plaquetas	↑	↓/ N
Tamaño de las plaquetas	↑	↓
Activación plaquetaria	↑/=	↓/ N
Agregación plaquetaria	↑	↓
COAGULACIÓN		
(HEMOSTASIA SECUNDARIA):		
TTPa	↓	↑
Tiempo protrombina	N	N
Complejos trombina-antitrombina	↑	↓
Factor VIII	↑	↓/ N
Factor de von Willebrand	↑	↓/ N
FIBRINOLISIS:		
tPA	↑	↓/ N
PAI-1	↓	↓/ N
Productos degradación fibrina	↑	

BIBLIOGRAFÍA

Abramson J.L., Vaccarino V. (2002). Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Archives of Internal Medicine*, 162, 1286-1292.

Baker J.M., De Lisio M. y Parise G. (2011). Endurance exercise training promotes medullary hematopoiesis. *The FASEB Journal*, 25, 4348-4357.

Banfi G. y Del Fabbro M. (2007). Behaviour of reticulocyte counts and immature reticulocyte fraction during a competitive season in elite athletes of four different sports. *International Journal of Laboratory Hematology*, 29, 127-131.

Barbany J.J. (1990). Fundamentos de fisiología del ejercicio y del entrenamiento Barcelona: editorial Barcanova.

Bärtsch P. (1999). Platelet activation with exercise and risk of cardiac events. *The Lancet*, 354, 1747-1748.

Benito B., Gay-Jordi G., Serrano-Mollar A., Guasch E., Shi Y., Tardif J.C. y Mont L. (2011). Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*, 123, 13-22.

Bird S.R., Linden M. y Hawley J.A. (2013). Acute changes to biomarkers as a consequence of prolonged strenuous running. *Annals of Clinical Biochemistry*, 51, 138-139.

Blair S.N., LaMonte M.J. y Nichaman M.Z. (2004). The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? *American Journal of Clinical Nutrition*, 79, 9135-9205.

Bonilla J.F., Narváez R. y Chuaire L. (2005). El deporte como causa de estrés oxidativo y hemólisis. *Colombia Médica*, 36, 275-280.

Böning D., Maassen N. y Pries A. (2011). The haematocrit paradox-how does blood doping really work. *International Journal of Sports Medicine*, 32, 242-246.

Boyadjiev N. y Taralov Z. (2000). Red blood cell variables in highly trained pubescent athletes: a comparative analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 34, 200-204.

Chicharro J.L., Sánchez O., Bandrés F., Guantes Y., Yges A., Lucía A. y Legido J.C. (1994). Platelet aggregability in relation to the anaerobic threshold. *Thrombosis Research*, 75, 251-257.

Chicharro J.L. (1995). Cambios en la coagulación sanguínea y en la agregación plaquetaria durante el ejercicio en relación al umbral anaeróbico.

Chicharro J.L. y Fernández Vaquero A. (2006). Fisiología del ejercicio. Editorial Médica Panamericana. Tercera edición.

Convertino V.A. (1987). Fluid shifts and hydration state: effects of long-term exercise. *Canadian Journal of Sport Sciences*, 12, 136-139

Convertino V.A. (1991). Blood volume: its adaptation to endurance training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 23, 1338-1348.

Coppola L., Grassia A., Coppola A., Tondi G., Peluso G., Mordente S. y Gombos G. (2004). Effects of a moderate-intensity aerobic program on blood viscosity, platelet aggregation and fibrinolytic balance in young and middle-aged sedentary subjects. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 15, 31-37.

Cordova A. y Álvarez de Mon M. (2001). Inmunidad en el Deporte. Editorial Gymnos.

Cordova A. (2003). Fisiología Dinámica. Barcelona. Editorial Masson.

Corsetti R., Lombardi G., Lanteri P., Colombini A., Graziani R. y Banfi G. (2012). Haematological and iron metabolism parameters in professional cyclists during the Giro d'Italia 3-weeks stage race. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 50, 949-956.

Damirchi A., Rahmani-Nia F. y Mehrabani J. (2011). Effect of a single bout graded exercise on the cytokines response and insulin resistance index. *Brazilian Journal of Biometrics*, 5, 132-140.

Diaz V., Lombardi G., Ricci C., Jacobs R.A., Montalvo Z., Lundby C. y Banfi G. (2011). Reticulocyte and haemoglobin profiles in elite triathletes over four consecutive seasons. *International Journal of Laboratory Hematology*, 33, 638-644.

Dimitriadou C., Dessypris A., Louizou C. y Mandalaki T. (1977). Marathon run II: Effects on platelet aggregation. *Thrombosis and Haemostasis*, 37, 451-455.

Drezner J.A. (2008). Contemporary approaches to the identification of athletes at risk for sudden cardiac death. *Current Opinion in Cardiology*, 23, 494-501.

El-Sayed M.S. (1996). Fibrinogen levels and exercise. Is there a relationship? 21: 402-408.

Ferguson E.W. y Guest M.M. (1974). Exercise, physical conditioning, blood coagulation and fibrinolysis. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*, 31, 63-71.

Finsterer J. (2012). Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. *BMC musculoskeletal disorders*, 13, 218-219.

Gris J.C., Schved J.F., Aguilar-Martinez P., Arnaud A. y Sanchez N. (1990). Impact of physical training on plasminogen activator inhibitor activity in sedentary men. *Fibrinolysis*, 4, 97-98.

Guyton A.C. y Hall J.E. (2006). Tratado de fisiología médica. Decimoprimer edición.

Gwozdziński K., Pieniazek A., Brzeszczynska J., Tabaczar S. y Jegier A. (2013). Alterations in Red Blood Cells and Plasma Properties after Acute Single Bout of Exercise. *The Scientific World Journal*, 2013, 5-8.

Hamer M. y Steptoe A. (2008). Walking, vigorous physical activity, and markers of hemostasis and inflammation in healthy men and women. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 18, 736-741.

Hammouda O., Chtourou H., Chahed H., Ferchichi S., Chaouachi A. y Kallel C. (2012). High intensity exercise affects diurnal variation of some biological markers in trained subjects. *International Journal of Sports Medicine*, 33, 886-891.

Hansen S., Kvorning T., Kjaer M. y Sjogaard G. (2001). The effect of short-term strength training on human skeletal muscle: the importance of physiologically elevated hormone levels. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 11, 347-354.

Harrison M.H. (1985). Effects on thermal stress and exercise on blood volume in humans. *Physiological Reviews*, 65, 149-209.

Hartley P.H. y Llewellyn G.F. (1939). Longevity of oarsmen. *British Medical Journal*, 1, 657-662.

Hu M., Finni T., Sedliak M., Zhou W., Alen M. y Cheng S. (2008). Seasonal variation of red blood cell variables in physically inactive men: effects of strength training. *International Journal of Sports Medicine*, 29, 564-568.

Jelkmann W. y Lundby C. (2011). Blood doping and its detection. *Blood*, 118, 2395-2404.

Kaestner L. y Bogdanova A. (2013). Regulation of red cell life-span, erythropoiesis, senescence and clearance. *Frontiers E-books*, 4, 13-14.

Knez W.L., Coombes J.S. y Jenkins D.G. (2006). Ultra-endurance exercise and oxidative damage: implications for cardiovascular health. *Sports Medicine*, 36, 429-441

Knudsen L.S., Christensen I.J., Lottenburger T., Svendsen M.N., Nielsen H.J. y Nielsen L. (2008). Pre-analytical and biological variability in circulating interleukin 6 in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis. *Biomarkers*, 13, 59-78.

Kraemer W.J. y Ratamess N.A. (2005). Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Medicine*, 35, 339-361.

Kratz A., Lewandrowski K.B., Siegel A.J., Chun K.Y., Flood J.G. y Van Cott E.M. (2002). Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. *American Journal of Clinical Pathology*, 118, 856-863.

Langford J., Zarzeczny R., Nazar K. y Kaciuba-Uscilko H. (2001). The effect of low-carbohydrate diet on the pattern of hormonal changes during incremental, graded exercise in young men. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 11, 248-257.

Laughlin M.H., Davis M.J., Secher N.H., van Lieshout J.J., Arce-Esquivel A.A. y Simmons G.H. (2012). Peripheral circulation. *Comprehensive Physiology*, 2, 321-447.

Ledue T.B. y Rifai N. (2003). Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clinical Chemistry Laboratory of Medicine*, 49, 1258-1271.

Lee K.W. y Lip G.Y. (2004). Acute versus habitual exercise, thrombogenesis and exercise intensity. *Thrombosis and Haemostasis*, 91, 416-419.

Lippi G., Franchini M. y Guidi G. (2002). Haematocrit measurement and antidoping policies. *Clinical and Laboratory Haematology*, 24, 65-66.

Lippi G., Guidi G.D., Mattiuzzi C. y Plebani M. (2006). Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. *Clinical Chemistry Laboratory of Medicine*, 44, 358-365.

Lippi G. y Maffulli N. (2009). Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 35, 269-276.

Lippi G., Banfi G., Botre F., de la Torre X., De Vita F. y Gomez-Cabrera M.C. (2012). Laboratory medicine and sports: between Scylla and Charybdis. *Clinical Chemistry Laboratory of Medicine*, 50, 1309-1316.

Loehrke B., Renne U., Viergutz T., Ender K. y Krüger B. (1996). Effects of stress-related signal molecules on cells associated with muscle tissue. Analytical and quantitative cytology and histology/the International Academy of Cytology [and] American Society of Cytology, 18, 383-388.

Lombardi G., Ricci C. y Banfi G. (2011). Effect of winter swimming on haematological parameters. *Biochemia Medica*, 21, 71-78.

Lombardi G., Colombini A., Lanteri P. y Banfi G. (2013). Reticulocytes in sports medicine an update. *Advances in Clinical Chemistry*, 59,125-153.

Macera C.A., Hootman J.M. y Sniezek J.E. (2003). Major public health benefits of physical activity. *Arthritis Care and Research*, 49, 122-128.

Mader A., Liesen H., Heck H., Philippi H., Rost R., Schurch P.A. y Hollmann W. (1976). Zur beurteilung der sportartsspezifischen ausdauerleistungshigkeit im labor. *Sportarzt Sportmed*, 27, 80-88.

Mairbäurl H., Humpeler E., Schwabegger G. y Pessenhofer H. (1983). Training dependent changes of red cell density and erythrocytic oxygen transport. *Journal of Applied Physiology*, 55, 1403-1407.

Mairbäurl H., Schobersberger W., Oelz O., Bärtsch P., Eckardt K.U. y Bauer C. (1990). Unchanged in-vivo P50 at high altitude despite decreased red cell age and elevated 2,3-DPG. *Journal of Applied Physiology*, 68/3, 1186-1194.

Mairbäurl H. y Weber R.E. (2012). Oxygen transport by hemoglobin. *Comprehensive Physiology*, 2, 1463-1489.

Mairbäurl H. (2013). Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Frontiers in Physiology*, 4, 332-382.

Mandalaki T., Dessypris A., Louizou C., Panayotopoulou C. y Dimitriadou C. (1980). Marathon Run III: effects on coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cortisol levels. A 3-year study. *Thrombosis and Haemostasis*, 43, 49-52.

Maron B.J., Doerer J.J., Haas T.S., Tierney D.M. y Mueller F.O. (2009). Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation*, 119, 1085–1092.

McCarthy D.A. y Dale M.M. (1988). The leucocytosis os exercise. A review and model. *Sports Medicine*, 6, 333-363.

Milledge J.S., Bryson E.I., Catley D.M., Hesp R., Luff N. y Minty B.D. (1982). Sodium balance, fluid homeostasis and the renin-aldosterone system during the prolonged exercise of hill walking. *Clinical Science*, 62, 595-604.

Miller B.J., Pate R.R. y Burgess W. (1988). Foot impact force and intravascular hemolysis during distance running. *International Journal of Sports Medicine*, 9, 56-60.

Moorstein B. (1968). Life expectancy of Ivy League rowing crews. *JAMA*, 205,106-107.

Mora S., Cook N., Buring J. E., Ridker P. M. y Lee I.M. (2007). Physical activity and reduced risk of cardiovascular events potential mediating mechanisms. *Circulation*, 116, 2110-2118.

Myers J., Kaykha A., George S., Abella J., Zaheer N. y Lear S. (2004). Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *The American Journal of Medicine*, 117, 912–918.

Myint P.K., Luben R.N., Wareham N.J., Welch A.A., Bingham S.A. y Khaw K.T. (2008). Physical activity and fibrinogen concentrations in 23,201 men and women in the EPIC-Norfolk population-based study. *Atherosclerosis*, 198, 419-425.

Nachtigall D., Nielsen P., Fischer R., Engelhardt R. y Gabbe E.E. (1996). Iron deficiency in distance runners. A reinvestigation using Fe-labelling and non-invasive liver iron quantification. *International Journal of Sports Medicine*, 17, 473-479.

Ortega Sánchez Pinilla R. (1992). Medicina del ejercicio físico y del deporte para la atención a la salud. Ediciones Díaz de Santos.

Pedersen B.K., Kappel M., Klokke M., Nielsen H.B. y Secher N.H. (1994). The Immune System during Exposure to Extreme Physiologic Conditions. *International Journal of Sports Medicine*, 15, 116-121.

Pedersen B.K. y Bruunsgaard H. (1995). How Physical Exercise Influences the Establishment of Infections. *Sports Medicine*, 19, 393-400.

Pedersen B.K. y Saltin B. (2006). Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 16, 3–63.

- Prisco D., Paniccia R., Guarnaccia V., Olivo G., Taddei T., Boddi M. y Gensini G.F. (1993). Thrombin generation after physical exercise. *Thrombosis Research*, 69, 159-164.
- Prout C. (1972). Life expectancy of college oarsmen. *JAMA*, 220, 1709–1711.
- Ramírez Campillo R. (2008). Exceso de Consumo de Oxígeno Post-Ejercicio. Departamento de Ciencias de la Actividad Física, Universidad de los Lagos, Chile.
- Rankinen T., Väisänen S., Penttilä I. y Rauramaa R. (1995). Acute dynamic exercise increases fibrinolytic activity. *Thrombosis and Haemostasis* 73, 281-286.
- Ribeiro J., Almeida-Dias A., Ascensão A., Magalhães J., Oliveira A.R., Carlson J. y Duarte J. (2007). Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 10, 164-169.
- Ruiz J.R., Moran M., Arenas J. y Lucia A. (2011). Strenuous endurance exercise improves life expectancy: it's in our genes. *British Journal of Sports Medicine*, 45, 159-161.
- Sanchis-Gomar F., Olaso-Gonzalez G., Corella D., Gomez-Cabrera M.C. y Viña J. (2011). Increased Average Longevity among the “Tour de France” Cyclist. *International Journal of Sports Medicine*, 32, 644-647.
- Sanchis-Gomar F., Bonaguri C., Aloe R., Pareja-Galeano H., Martinez-Bello V. y Gomez-Cabrera M.C. (2013). Effects of acute exercise and xanthine oxidase inhibition on novel cardiovascular biomarkers. *Translational Research*, 162, 102-109.
- Sanchis-Gomar F. y Lippi G. (2014). Physical activity – an important preanalytical variable. *Biochemia Medica*, 24, 68-79.
- Sawka M.N., Covertino V.A., Eichner E.R., Schneider S.M. y Young A.J. (2000a). Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses and trauma/sickness. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32, 332-348.
- Sawka M.N. y Montain S.J. (2000b). Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72, 564-572.
- Schmidt W. y Prommer N. (2008). Effects of various training modalities on blood volume. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 18, 57-69.

Schumacher Y.O., Schmid A., Grathwohl D., Bultermann D. y Berg A. (2002). Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. *Medicine and science in sports and exercise*, 34, 860-875.

Smith J.E. (2003). Effects of strenuous exercise on haemostasis. *British journal of sports medicine*, 37, 433-435.

Smith J.E., Garbutt G., Lopes P. y Pedoe D.T. (2004). Effects of prolonged strenuous exercise (marathon running) on biochemical and haematological markers used in the investigation of patients in the emergency department. *British Journal of Sports Medicine*, 38, 292-294.

Suzuki K., Nakaji S., Yamada M., Liu Q., Kurakake S. y Okamura N. (2003). Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35, 348-355.

Taniguchi N., Furui H., Yamauchi K. y Sotobata I. (1984). Effects of treadmill exercise on platelet functions and blood coagulating activities in healthy men. *Japanese Heart Journal*, 25, 167-180.

Telford R.D., Sly G.J., Hahn A.G., Cunningham R.B., Bryant C. y Smith J.A. (2003). Footstrike is the major cause of hemolysis during running. *Journal of Applied Physiology*, 94, 38-42.

Van der Burg P.J.M., Hospers J.E.H., Van Vliet M., Mosterd W.L. y Huisveld I.A. (1995). Unbalanced haemostatic changes following strenuous physical exercise. *European Heart Journal*, 16, 1995-2001.

Van der Burg P.J.M., Hospers J.E.H., Van Vliet M., Mosterd W.L. y Huisveld I.A. (1997). Effect of endurance training and seasonal fluctuation on coagulation and fibrinolysis in young sedentary men. *Journal of Applied Physiology*, 82, 613-620.

Viña J., Sanchis-Gomar F., Martinez-Bello V. y Gomez-Cabrera M.C. (2012). Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. *British Journal of Pharmacology*, 167, 1-12.

Viru A. (2001). *Análisis y Control del Rendimiento Deportivo*. Primera edición. Barcelona, *Human Kinetic Publishers, Inc.*

Wannamethee S.G., Lowe G.D., Whincup P.H., Rumley A., Walker M. y Lennon L. (2002). Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation*, 105, 1785-1790.

Warburton D.E., Nicol C.W. y Bredin S.S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 174, 801–809.

Weight L.M., Alexander D. y Jacobs P. (1991). Strenuous exercise: analogous to the acute-phase response? *Clinical Science*, 81, 677-683.

Wierescen N.I. (2005). Inmunologia celular. Inmunidad en el deporte. Tesis doctoral de fisiologia, 11-12.

Wirnitzer K.C. y Faulhaber M. (2007). Hemoglobin and hematocrit during an 8 day mountainbike race: A field study. *American Journal of Sports Science and Medicine*, 6, 265-266.