



Revisión documental referente a biomarcadores utilizados en el deporte para la detección de sobreentrenamiento, inflamación y fatiga muscular.

**María Fernanda Ortiz Piraneque
Santiago David Ordoñez Mazabel
Jeimy Tatiana Osuna Montealegre**

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico

Bogotá, Enero del 2019.



**Revisión documental referente a biomarcadores utilizados en el deporte
para la detección de sobreentrenamiento y fatiga muscular.**

**Monografía requisito para optar por el título de Bacteriólogo y Laboratorista
Clínico**

**María Fernanda Ortiz Piraneque
Santiago David Ordoñez Mazabel
Jeimy Tatiana Osuna Montealegre**

Asesora: Mg Yalile Ibeth Lopez Lopez

Asesor externo: Dr. Carlos Andrés Renteria

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad de Ciencias de la Salud

**Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá, Enero del 2019.**

Tabla de contenido

Resumen	6
1 Introducción	7
2 Planteamiento del problema	9
3 Justificación	10
4 Objetivos	12
4.1 Objetivo general	12
4.2 Objetivos específicos	12
5 Marco de referencia	13
5.1 Antecedentes	13
5.1.2 Marco teorico	14
5.1.2.1 Síndrome de sobreentrenamiento SSE (Overtraining Syndrome OTS)	14
5.1.2.2 Fatiga	
5.1.2.3 Inflamación	18
5.1.2.4 Biomarcadores	20
5.1.2.5 Relación ciclo Amonio/urea y Glutamina	21
5.1.2.5.2 Glutamina y control de los niveles de amoníaco	28
5.1.2.5.3 Valores de referencia de Urea y alteraciones.	29
5.1.2.6 Ácido láctico y Lactato	31
5.1.2.7 Proteína C Reactiva	34
5.1.2.7.2 Valores de referencia	35
5.1.2.8 Lactato Deshidrogenasa	36
5.1.2.8.1 Isoenzimas LDH	37
5.1.2.8.2 Valores de referencia	
5.1.2.9 Creatin kinase o CK	38
5.1.2.9.2 Valores de referencia	40
5.1.2.10 Testosterona	41
5.1.2.10.2 Valores de referencia	41
5.1.2.11 Cortisol	42
5.1.2.11.1 Principales funciones del cortisol.	43
5.1.2.12 Citoquinas proinflamatorias	44

6 Materiales y métodos	50
6.1 Tipo de investigación	50
6.2 Población de estudio	50
6.3 Metodología	50
7 Resultados	54
8 Discusión	62
9 Conclusiones	67
10 Referencias Bibliográficas	68

Índice de tablas

Tabla 1. Características principales de las interleuquinas proinflamatorias más importantes. **Pág. 48**

Tabla 2. Resumen de los diferentes biomarcadores del deporte. **Pág.50**

Tabla 3. Clasificación del material encontrado para la revisión literaria por tipo de material. **Pág. 56**

Tabla 4. Clasificación del material encontrado para la revisión literaria por intervalos de fechas de publicación. **Pág. 58**

Tabla 5. Clasificación del material encontrado por temas desarrollados **Pág. 59**

Índice figuras

Fig 1. Activación de las vías energéticas en función del tiempo tiempo e intensidad bajo esfuerzo. Adicionalmente se evidencian las principales disciplinas asociadas a las vías energéticas

Fig. 2 Variables que alteran el resultado de un biomarcador.

Fig. 3 Metabolismo intracelular de la urea a través de la mitocondria y el citosol.

- Fig. 4** Esquema del metabolismo de la urea en el hígado y los músculos.
- Fig 5.** Reacción reversible catalizada por la enzimas Glutamina sintetasa y glutaminasa
- Fig. 6** Fisiología normal y alterada del cerebro con un nivel normal de amonio y un nivel elevado.
- Fig. 7.** Reacción catalizada por la enzima LDH.
- Fig. 8.** Clasificación de isoenzimas LDH.
- Fig 9.** Representación de la reacción del metabolismo anaerobio alactico
- Fig. 10.** Estructura de un sarcómero.
- Fig. 11.** Concentración de Cortisol en las diferentes horas del día.
- Fig.12** Retroalimentación positiva y negativa de la liberación del cortisol.
- Fig. 13** Funciones del cortisol en el cuerpo.
- Fig. 14.** Explicación sintética de la función de las citoquinas en el organismo.
- Fig. 15.** Resumen del diseño metodológico utilizado en la presente revisión.
- Fig. 16.** Distribución geográfica del material bibliográfico encontrado.
- Fig. 17.** Porcentaje de la clasificación del material encontrado para la revisión literaria.

Resumen

La presente investigación se basa en una revisión literaria acerca de los biomarcadores aplicados al área deportiva para la determinación de fatiga, síndrome de sobreentrenamiento e inflamación, con el fin de evidenciar posibles relaciones que ayuden a su diagnóstico efectivo, teniendo en cuenta el

comportamiento de los biomarcadores a través del tiempo y de las diferentes fases de entrenamiento a las que son sometidos los deportistas.

La medición de un único biomarcador resulta útil al momento de evaluar un proceso fisiológico como: la inflamación o el daño muscular, pero cuando se quiere evaluar la presencia del síndrome de sobreentrenamiento, el cual presenta múltiples manifestaciones fisiológicas, se hace necesario disponer del uso de un conjunto de biomarcadores que nos otorguen una ayuda diagnóstica adecuada y eficaz para caracterizar el sobreentrenamiento. Con el fin de evaluar la carga de entrenamiento a la que el atleta está siendo sometido y para evitar que el deportista llegue a tal estado de fatiga crónica que afecte su rendimiento y se retire de entrenamientos y competencias.

Palabras clave

Biomarcador, LDH, PCR, Urea, Lactato/Ácido Láctico, testosterona, amonio, glutamina, creatin kinase, citoquinas inflamatorias, deporte, fatiga, sobreentrenamiento, inflamación.

Summary

The present investigation is based on a literary review about the biomarkers applied to the sport area for the determination of fatigue, overtraining and inflammation syndrome, in order to show possible relationships that help its

effective diagnosis, taking into account the behavior of the biomarkers through time and the different phases of training to which athletes are subjected.

The response of a single biomarker is useful when evaluating a physiological process such as: inflammation or muscle damage, but when you want to evaluate the presence of overtraining syndrome, which has multiple physiological characteristics. a set of biomarkers that give us an adequate and effective diagnostic aid to characterize overtraining. In order to assess the training load while the athlete is being to prevent the athlete from reaching a state of chronic fatigue that affects their performance and withdraw from training and competitions.

Keywords

Biomarker, LDH, PCR, Urea, Lactate / Lactic Acid, testosterone, ammonium, glutamine, creatine kinase, inflammatory cytokines, sports, fatigue, overtraining, inflammation.

1 Introducción

La presente investigación se basa en el estudio de los biomarcadores aplicados al campo deportivo. En el ámbito deportivo, el control del entrenamiento es uno de

los puntos más importantes para el óptimo rendimiento de los deportistas. Hoy en día se ofrecen bastantes ayudas técnicas y metodológicas para el seguimiento de los deportistas con un elevado grupo de profesionales detrás del fortalecimiento y preparación de estos. Uno de los campos que permiten evaluar la condición deportiva de cada atleta lo tiene el equipo médico, que dentro de sus muchas tareas se encarga de supervisar la adaptación física del atleta a su programa de entrenamiento y asegurarse que este no esté sufriendo del síndrome de sobreentrenamiento y fatiga muscular, de esta manera se permite una recuperación adecuada y se maximiza el rendimiento obtenido. La aparición de dicho síndrome es aún desconocida, pero se basa en múltiples parámetros para diagnosticarla que van desde el estado de ánimo hasta alteraciones hormonales, inmunológicas, entre otros. A menudo está asociada a un desbalance entre la carga de entrenamiento y el tiempo de recuperación. La mayoría de los atletas que experimentan dicho síndrome o sus estadios previos tienden a mantenerse fuera de competencia por determinado tiempo para su recuperación, lo que dificulta el programa de entrenamiento a nivel adaptativo y competitivo ^{1,2}. El uso de marcadores bioquímicos es una de las herramientas por excelencia para ayudar a determinar con mayor exactitud los procesos fisiológicos del organismo, siendo una gran ayuda diagnóstica para determinar la modificación del volumen e intensidad de los entrenamientos evidenciando la importancia del laboratorio clínico en el campo deportivo, en donde se pueden establecer y ampliar las correlaciones entre determinados biomarcadores dependiendo de su naturaleza para llegar a un mejor diagnóstico. Mediante el estudio y la revisión bibliográfica de los siguientes biomarcadores se revisaran los marcadores como: Ácido láctico, Proteína C reactiva (PCR), urea, Lactato deshidrogenasa (LDH), amonio/glutamina, testosterona, Creatin-quinasa (Ck) y cortisol. permiten determinar de manera directa o indirecta la presencia de la fatiga muscular y el síndrome de sobreentrenamiento mediante otros procesos más específicos que se presentan en el organismo después de una práctica deportiva (Inflamación, daño muscular, catabolismo proteico, acumulación de metabolitos)^{3,4}.

2. Planteamiento del problema

Estimar la fatiga es uno de los principales objetivos en el seguimiento de los deportistas de alto rendimiento, por lo que es necesario medir marcadores no solo físicos como antropometría deportiva, somatotipos y factores nutricionales, sino también bioquímicos que sirvan para controlar y manejar un volumen de entrenamiento óptimo y de esta manera prevenir lesiones. El entrenamiento constante y de gran intensidad tiende a sobrecargar el sistema músculo esquelético acumulando, estrés y fatiga ⁵

La caracterización de la fatiga es compleja, pues existen factores que varían de un atleta a otro en donde las manifestaciones de los síntomas son inexactas, estos abarcan síntomas físicos, psicológicos, inmunológicos, hormonales, entre otros que dificultan el diagnóstico por parte del equipo médico.⁶

El diagnóstico adecuado de la fatiga ayudaría a modular y planificar los entrenamientos y estrategias deportivas para obtener el mayor rendimiento deportivo sin perjudicar al deportista, por lo que la medición y correlación de estos biomarcadores, para ampliar el perfil bioquímico del atleta, sería una herramienta diagnóstica adecuada con la que el equipo deportivo podría actuar adecuadamente, aplicando los resultados al manejo de la fatiga en la actividad deportiva. ^{7,8}

3 Justificación

El sobreentrenamiento es uno de los principales problemas en los deportistas de alto rendimiento por lo que es necesario controlar y manejar un volumen de entrenamiento óptimo para los deportistas y de esta manera evitar causar lesiones o fatiga crónica, que los pueden llegar a retirar de las sesiones de entrenamiento e incluso de competencias debido a las lesiones sufridas.⁹ El principio de sobrecarga progresiva indica que la adaptación hacia el aumento de la fuerza o resistencia muscular se logra al sobrecargar el músculo con un trabajo proporcionalmente mayor para el aumento de la fuerza y un fortalecimiento muscular. El entrenamiento constante y de gran intensidad no provoca una variación del volumen de entrenamiento y por lo contrario tiende a sobrecargar los músculos con daños musculares y estrés, acarreando consecuencias negativas en los deportistas, pues la fase de descanso entre series y entrenamientos no es tenida en cuenta.¹⁰

Actualmente se utilizan diferentes marcadores bioquímicos los cuales dan una orientación clínica acerca del estado del deportista pero no llegan a ser específicos como lo aclara Lee, E. et al ¹¹ en donde expone una larga lista de biomarcadores que apuntan a un mismo objetivo de la determinación de sobreentrenamiento, pero que debido a su naturaleza y la fisiología sus valores se ven alterados por diferentes factores y actividades ajenas a la actividad física realizada. De la misma manera y según el deporte realizado (fuerza o resistencia, aerobio o anaerobio) puede llegar a existir un marcador específico para saber el estado del deportista, ya que estos marcadores bioquímicos se ven alterados continuamente por actividades ajenas. La correlación entre varios marcadores como los que se investigarán a continuación, pueden llegar a dar una visión más completa del estado verdadero del deportista y generar un diagnóstico confiable del deportista en estudio.¹²

Con ésta revisión bibliográfica se pretende establecer una posible relación entre diferentes biomarcadores ayudando a futuro en la identificación de un perfil completo de rutina para el deportista que permita realizar una determinación oportuna del desempeño, rendimiento y estado de salud.¹³

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica de biomarcadores utilizados en el deporte y determinar la relación entre estos, con el fin de ampliar el perfil diagnóstico de sobreentrenamiento y fatiga en deportistas.

4.2 Objetivos específicos

1. Hacer una búsqueda organizada y sistemática en diferentes bases de datos a cerca de biomarcadores utilizados en el deporte en la actualidad.
2. Determinar cuales biomarcadores son los más relacionados en el seguimiento e identificación de sobreentrenamiento, fatiga e inflamación en los deportistas y describir sus funciones y mecanismos principales.
3. Establecer una relación teórica entre la información encontrada de los biomarcadores, para realizar un buen diagnóstico del estado del deportista por medio de la ampliación y profundización del perfil de análisis

5 Marco de referencia

5.1 Antecedentes

El sobreentrenamiento ha sido uno de los principales motivos de ausencias en competencias deportivas por lo largo de los años, por ello se han llevado a cabo diferentes investigaciones donde su objetivo es saber el factor principal por el cual se presenta: Fry, Morton y Keast, en 1991 definieron el sobreentrenamiento como “un estado crónico de descenso del rendimiento con presencia de síntomas”¹⁴, describiendo de esta manera el estado general que presentaban los deportistas que eran declarados como sobreentrenados. Los síntomas más comunes presentados se agrupan en un amplio conjunto de trastornos fisiológicos y psicológicos junto a un deterioro del rendimiento competitivo, característico de este.¹⁵

Existen dos tipos de sobreentrenamiento que fueron descritos por primera vez en el año 1958 por Israel y ratificados por Lehmann en 1991, estos son simpático y parasimpático. El síndrome de sobreentrenamiento simpático presenta principalmente excitabilidad, trastornos de sueño, pérdida de peso, frecuencia cardíaca basal acelerada y recuperación lenta tras esfuerzo. El síndrome de sobreentrenamiento parasimpático presenta principalmente depresión, inhibición, sueño normal, peso constante, bradicardia y buena recuperación tras esfuerzo.^{16, 17, 18}

El tipo de síndrome de sobreentrenamiento presentado por cada deportista depende del tipo de metabolismo que prevalezca al momento de realizar su actividad física, de esta manera lo propone una investigación realizada por Barron, Noakes, Levy, Smith y Millar, en 1985, donde describen el síndrome de sobreentrenamiento simpático como característico de un metabolismo anaerobio que es el que predomina en deportes como la halterofilia o deportes de combate, mientras que el síndrome de sobreentrenamiento parasimpático se caracteriza por un metabolismo aerobio propio de los corredores, nadadores y ciclistas.¹⁹

El equipo de Suay, Sanchís y Salvador en 1997 propone que la palabra sobreentrenamiento se debe reservar únicamente para designar el proceso de incrementar la administración de sobrecargas de entrenamiento (volumen y/o intensidad), con el objetivo de provocar la adaptación, esto puede llevar a una sobrecarga muscular o un estado de “overreaching” donde el rendimiento disminuye transitoriamente para que tras la recuperación se produzca la supercompensación. La fatiga se puede entender como una alteración a uno o varios de los procesos que intervienen desde que se elabora la orden motora a nivel cortical hasta que el estímulo llega al sarcolema¹², el cual genera la imposibilidad física, orgánica y psíquica para continuar un trabajo al mismo ritmo que se venía realizando y que resulta reversible con el reposo en el caso del ámbito deportivo³. Durante mucho tiempo se ha intentado saber cuál es la principal causa de fatiga y respecto a esto realizando diferentes estudios que explican los diversos factores que pueden llegar a causarla, entre ellos está el

rendimiento cardiovascular, la eficiencia en la utilización del oxígeno y nutrientes, la fatiga neuromuscular, y la presencia de metabolitos en el medio interno como los aminoácidos ⁴ de los cuales se abordarán los mas importantes mas adelante. La identificación de estos factores por medio de diferentes exámenes ayuda a conocer el estado en el que se encuentra el deportista después de un entrenamiento o una competencia.

5.1.2 Marco teórico

5.1.2.1 Síndrome de sobreentrenamiento SSE (Overtraining Syndrome OTS)

El sobreentrenamiento y la sobrecarga muscular han sido uno de los principales motivos de ausencias en competencias deportivas a lo largo de los años, por ello se han llevado a cabo diferentes investigaciones donde su objetivo es conocer el factor principal por el cual se presenta.

El Overreaching es un estado que se presenta debido al aumento de la intensidad y volumen de entrenamiento llevando al atleta a sobrepasar la medida de adaptación de su organismo ante el esfuerzo al que se le somete, esto genera un desbalance entre la sesión de entrenamiento y la fase de descanso, en la cual el primero puede verse aumentado o la etapa de descanso no es la requerida para que el atleta llegue a recuperarse y pueda compensar a su organismo del esfuerzo realizado, provocando una depleción en el desempeño del atleta que puede durar días o semanas. Cualquiera de estas causas termina por generar fatiga y otros

síntomas fisiológicos, los cuales se recogen en el síndrome de sobreentrenamiento (*overtraining syndrome*) el cual pasa a ser de grado crónico llegando a durar meses o semanas.^{14,15}

Los síntomas más comunes presentados se agrupan en un amplio conjunto de trastornos fisiológicos, psicológicos que pueden verse acompañados e influenciados por el estado emocional del atleta junto a un deterioro del rendimiento competitivo, característico de este, en el que pueden llegar a tener afectaciones sistémicas o multisistémicas que pueden comprometer al sistema endocrino, inmune, músculo-esquelético y neurológico; los principales síntomas del Síndrome de sobreentrenamiento son descritos a continuación:^{14,17,18}

- Alteraciones en los ciclos de sueño
- Disminución del apetito
- Ansiedad
- Pérdida de peso
- Disminución de la atención y concentración
- Variaciones en el estado anímico
- Sensación de fatiga
- Falta de motivación
- Dificultades para completar el entrenamiento

La caracterización entre los dos estados es complicada y llega a ser variable, y es necesario un diagnóstico y exclusión clínica que permita indicar el estado en que se halla el atleta para poder intervenir de manera oportuna. Hasta ahora no hay un único biomarcador que determine alguno de los dos estados, se han utilizado diferentes biomarcadores hasta el momento como: cortisol, creatina quinasa, glutamina, lactato, testosterona, urea. El uso de varios de ellos dependiendo del tipo de biomarcador puede permitir analizar dicho síndrome de forma complementaria y ofreciendo un análisis desde diferentes ángulos del proceso,

como lo sería inflamación, daño muscular, medición de hormonas, fatiga muscular, entre otros facilitando el diagnóstico de los dos estados.²⁵

5.1.2.2 Fatiga

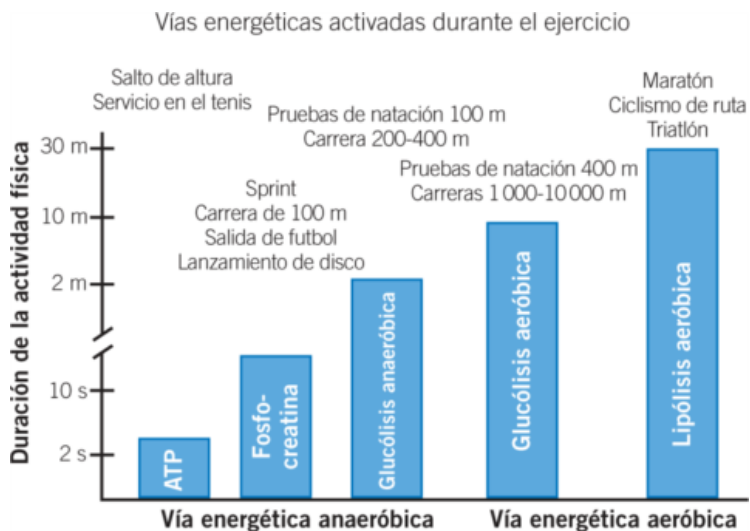
El enfoque fisiológico define la fatiga como un fallo funcional del organismo que se refleja en una disminución del rendimiento y que se origina generalmente por excesivo gasto de energía o por depleción de los elementos necesarios para su generación ²⁶.

Los entrenamientos deportivos están diseñados para que el deportista mejore su rendimiento. Dicha mejora depende en gran medida de la capacidad que nuestro organismo tenga para desarrollar una fuerza máxima o submáxima y mantenerla de forma prolongada, en caso de ejercicios aeróbicos o de resistencia o bien, de generar la mayor cantidad de fuerza en la menor cantidad de tiempo de una manera explosiva como se evidencia en ejercicios aeróbicos o de velocidad. Cuando no se puede mantener el ritmo de entrenamiento, se manifiesta la fatiga evidenciada por la falta de fuerza, potencia, coordinación entre otros fenómenos que ayudan a caracterizar el estado de fatiga.^{10,24}

Biológicamente, todo esfuerzo muscular enmarca la creación y uso de moléculas de ATP que básicamente confieren la energía, por vía de fosforilación cuando se realiza actividad física, lo que provoca el agotamiento de este sustrato energético, para la reposición de niveles óptimos de energía interviene la creatincinasa (CK), una enzima encargada de catalizar la producción de fosfocreatina (PC) que a su vez sirve para ceder fósforo a los precursores del ADP para tomar parte en la resíntesis de ATP. La mayor concentración de la CK se encuentra en las células musculares. La principal vía de producción de ATP parte de la PC que ayuda a resintetizar las moléculas de ATP y busca mantener un ritmo constante en la producción. Cuando los niveles de producción de ATP no pueden reponerse al mismo ritmo que se agotan, se presenta un fenómeno llamado fatiga muscular; si

bien la disminución en la producción de ATP y PC por las distintas vías metabólicas no es la única causa del agotamiento o fatiga, se puede correlacionar que cuando se llega a la fatiga también se ha llegado al agotamiento de ATP y PC. A medida que se va desarrollando la actividad física diferentes grupos musculares empiezan a fatigarse por la depleción de sustrato energético. La constante degradación de moléculas de ATP lleva a esta molécula a sufrir pérdidas de sus fosfatos, pasando por ADP y AMP hasta su total degradación por desaminación que produce la formación de urea y de inositol fosfato.²⁷

Otros mecanismos por los cuales se agota la energía es por la disminución de la glucosa durante el ejercicio prolongado. Cuando se necesita liberar glucosa el hígado procede a descomponer el glucógeno almacenado, Cuando el ejercicio se extiende demasiado esta reserva se agota o cuando se trabaja de forma cercana a la intensidad las reservas se agotan más rápido de lo que el hígado descompone el glucógeno, las reservas de glucógeno son importantes de cara a evitar la fatiga en actividades prolongadas (más de 30 minutos de ejercicio). Por otro lado, la fatiga que se siente de forma inmediata se ha asociado a la acumulación de productos metabólicos como el lactato, el amonio, y muchos otros, de este último hablaremos con más énfasis más adelante.



Fuente: Adriana María Salazar Montes, Ana Soledad Sandoval Rodríguez, Juan Socorro Armendáriz Borunda: *Biología molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud, 2e*: www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Tomado de: Rodríguez A, Montes A, Mejía Ó. Biología molecular del deporte. In: Montes A, Rodríguez A, Borunda J. eds. *Biología Molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud, 2e* New York, NY: McGraw-Hill; . <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1803§ionid=124157555>. Accessed octubre 24, 2018.

Fig 1. Activación de las vías energéticas en función del tiempo tiempo e intensidad bajo esfuerzo. Adicionalmente se evidencian las principales disciplinas asociadas a las vías energéticas.

La acumulación del ácido láctico y su posterior disociación a lactato libera hidrogeniones que provocan una acidificación del medio y la posterior acidosis. Dicha acidosis ralentiza el proceso de la glucólisis por alterar el entorno enzimático, el cual termina por reducir los niveles de ATP generado a través de esta vía y finalmente produce fatiga. Sin embargo las mediciones de ácido láctico en los últimos años se han visto en una controversia pues sus niveles no proporciona un índice de relación con la acidosis muscular pues se difunde junto a los hidrogeniones por los líquidos corporales para finalmente ser metabolizados por lo que los valores que normalmente se miden de ácido láctico en sangre dependen enteramente de los ritmos de producción, difusión y oxidación que se

ven afectados por múltiples factores haciendo cuestionable su uso para programar entrenamientos en cuanto al aspecto de la parte muscular. ²⁸

5.1.2.3 Inflamación

Es la reacción de un tejido a una acción lesiva endógena o exógena localizada que causa manifestaciones locales, generales o sistémicas, que generan cambios vasculares produciendo un éxtasis sanguíneo con alteraciones de la permeabilidad de los capilares permitiendo la migración de leucocitos y proteínas plasmáticas desde el lecho vascular hacia los tejidos.²⁹ En los tejidos avasculares (córneas, válvulas cardíacas y cartílago) se producen mensajeros químicos en el tejido más próximo.

Los cambios producidos desde el espacio vascular hasta el sitio de la inflamación están relacionados con la mayor disposición de oxígeno por la vasodilatación dada al inicio del proceso inflamatorio y las especies reactivas de oxígeno producidas por los polimorfonucleares, monocitos y células del tejido inflamado a través de la enzima NADPH, que posteriormente induce la producción de citocinas inflamatorias de acción autocrina, paracrina y hormonal o sistémica y además oxidan y alteran moléculas plasmáticas transformándolas en especies anómalas y nocivas para la salud que actúan como agentes oxidantes potenciando el ciclo inflamatorio oxidativo. ²⁹

La inflamación aguda es de corta duración y se caracteriza por la exudación de líquido y migración leucocitaria en su mayoría neutrófilos. La inflamación crónica es de mayor duración y se caracteriza por la presencia de macrófagos y linfocitos, la angiogénesis (proliferación de vasos sanguíneos) y proliferación de tejido conectivo, esta puede ser secundaria a la inflamación aguda. ²⁹

Ante el estímulo se libera el contenido citoplasmático y nuclear de las células dañadas produciendo cambios en la composición del microambiente tisular ya que las células inmunes al ser estimuladas por los productos del daño como el ATP,

DNA y proteínas incompletas producen mediadores inflamatorios como histamina y serotonina, también prostaglandinas y leucotrienos (derivados del ácido araquidónico) y las citosinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) y IL-1 beta y diferentes quimiocinas;²⁹ posteriormente estos mediadores inflamatorios inducen la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales de los vasos sanguíneos como las integrinas VCAM e ICAM permitiendo una unión de alta afinidad con el endotelio vascular. Las metaloproteínas son endopeptidasas dependientes de zinc, que están involucradas en la degradación de la matriz extracelular y facilitan el rodamiento de los leucocitos a lo largo del endotelio vascular para modificar las uniones entre las células endoteliales para permitir la activación y migración de leucocitos hacia el sitio del daño.²⁹

5.1.2.4 Biomarcadores

Los biomarcadores son moléculas, compuestos o sustancias biológicas que nos permiten evidenciar y llevar seguimiento a cambios fisiológicos en los organismos gracias a que conocemos su metabolismo. En un ámbito clínico y deportivo pueden ser usados para evaluar el daño muscular, la fatiga, daño oxidativo, estrés post entrenamiento, sobreentrenamiento, inflamación, entre otras variables. Generalmente para el análisis de los biomarcadores se utilizan muestras de sangre, orina y/o saliva, de acuerdo al metabolito de interés a investigar y la técnica que se vaya a utilizar.¹¹

Un biomarcador puede modificarse en función a muchos aspectos fisiológicos determinados por el organismo, por lo que el valor o concentración tiende a variar en diferentes individuos y en determinadas poblaciones como la normal y la de los deportistas, aún así es posible establecer valores de referencia entre los que oscilan miembros de la población específica a analizar, en este caso: los deportistas. Por lo cual es importante tener una trazabilidad y regulación de las concentraciones para establecer escalas y rangos de referencia propios. Las

principales variables que modifican dichos valores son: la edad, el sexo, condición física, relación corporal de masa, y más específicamente aplicado al deporte: la adaptación, intensidad, tiempo, y grado de entrenamiento al que se someten los deportistas.¹²

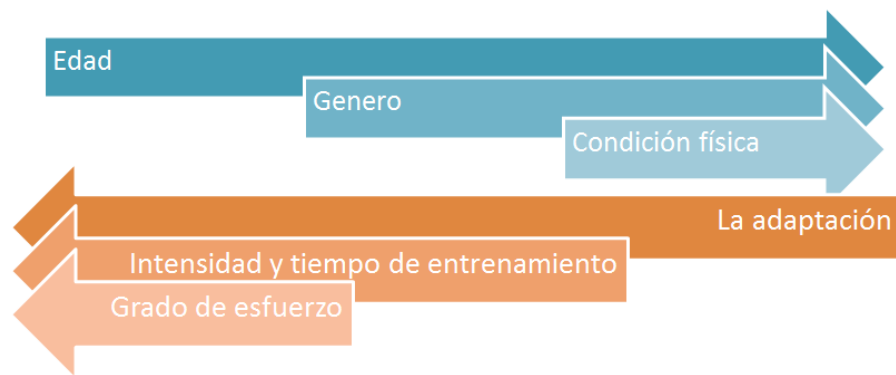


Fig 2. Variables que alteran el resultado de un biomarcador, las flechas en color azul representan condiciones que cambian en la población general y las flechas naranjas aquellas específicas para los deportistas. Fuente propia.

5.1.2.5 Relación ciclo Amonio/urea y Glutamina

Existe una relación metabólica entre el amonio, la urea y la glutamina, que los hace ideales para una determinación comparada de sus concentraciones, debido a la participación de cada uno de ellos en la detoxificación del amonio en el organismo, a través de la formación de urea y el transporte del amonio por la glutamina.

El amoniaco es un compuesto químico cuya molécula está constituida por un átomo de nitrógeno y tres átomos de hidrógeno. Su fórmula química es NH^+3 en su estado sin ionizar y NH^{4+} (Amonio) en la forma ionizada.³⁰

La presencia de amonio en nuestro organismo tiene dos vías de acceso, la primera: externa que proviene de la ingestión de proteínas y otros compuestos nitrogenados, (El metabolismo de los aminoácidos, además de adenosina, genera la mayor parte del amoniaco) y la interna que se genera del metabolismo celular principalmente de los músculos bajo estrés y finalmente en los riñones.

La síntesis del amonio en el hígado se inicia con el catabolismo de los aminoácidos principalmente a través de la vena porta. El amoniaco se deposita en las mitocondrias de los hepatocitos que lo convierten en urea y en menor medida en glutamina a partir de varios procesos metabólicos que comprende el ciclo de la urea. De esta forma es menos tóxico para el organismo, siendo catalizado por las isoenzimas (GLUD1) y la (GLUD2) Glutamato deshidrogenasa (GLUD) .La GLUD1 es la principal implicada en el ciclo del nitrógeno y participa tanto en la síntesis como en el metabolismo del glutamato y en la detoxificación del amoniaco. De igual forma otros tejidos también liberan nitrógeno en forma de glutamina (Figura 2) y alanina para amortiguar la toxicidad del amonio.³¹

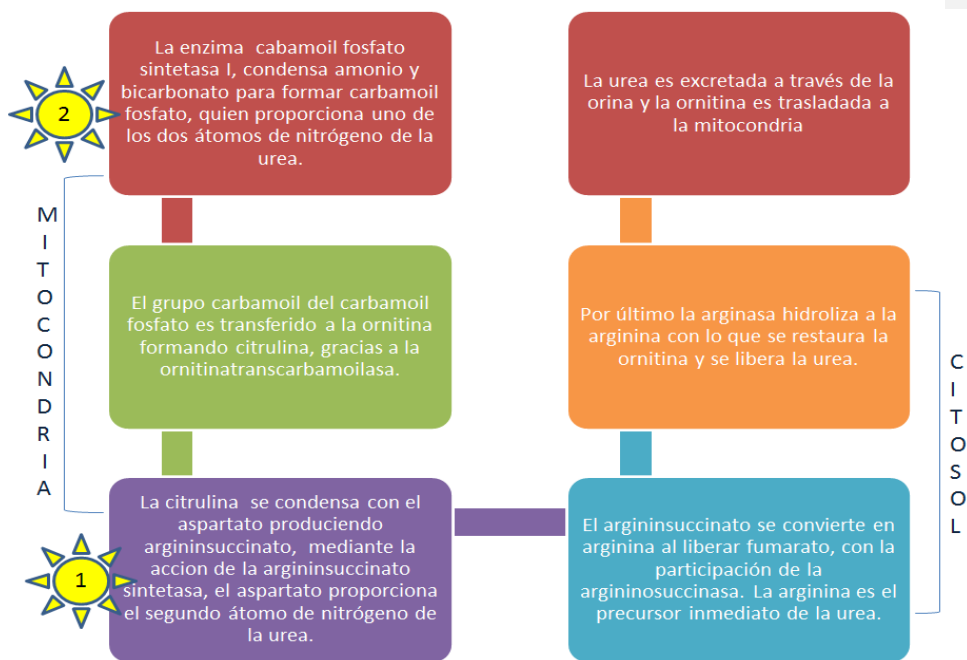


Fig. 3. Metabolismo intracelular de la urea a través de la mitocondria y el citosol. Fuente propia.

La primera reacción ocurre cuando el amoníaco se une al glutamato a través de la acción de glutamina sintetasa para terminar unidos y conformar glutamina. Esto lleva a cabo el gasto de una molécula de ATP, posteriormente la glutamina como transportadora llega al hígado en donde libera al amonio mediante la acción de la enzima glutaminasa liberando al glutamato del amonio. Finalmente, el amonio es excretado en forma de urea por vía renal. Cuando el metabolismo del amonio no concluye de forma natural, el amonio llega a almacenarse en el organismo y gracias a su naturaleza llega al cerebro a través de barrera hematoencefálica siendo más fácil que penetre a través de ella si el amonio se encuentra en su forma no ionizante.^{32,33,34}

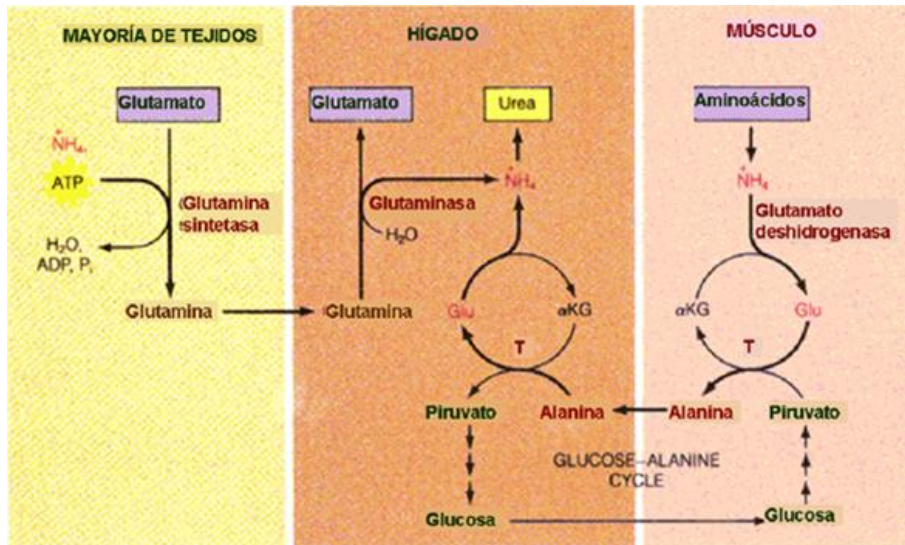
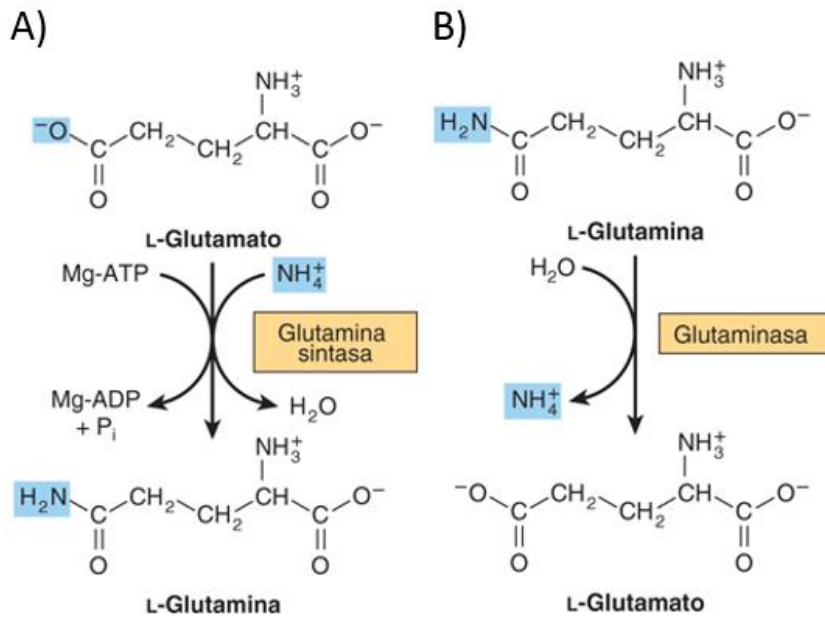


Fig 4. Esquema del metabolismo de la urea en el hígado y los músculos, la unión del glutamato al amonio permite la conformación de la glutamina, aminoácido capaz de transportar el complejo al hígado para finalmente ser dissociado en forma de glutamato y urea.

Tomada de: Bioquímica - curso de farmacia, universidad de Alcalá.
www3.uah.es/bioquimica/Tejedor/BBM-II_farmacia/T14-C-urea.pdf



Tomado de: Catabolismo de proteínas y de nitrógeno de aminoácidos, Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil P. *Harper. Bioquímica ilustrada*, 30e; 2016. En: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=127363632&bookid=1814&jumpsectionID=127363682&Resultclick=2 Recuperado: October 25, 2018
 Copyright © 2018 McGraw-Hill Education. All rights reserved

Fig 5. Reacción reversible catalizada por las enzimas Glutamina sintetasa (A) y glutaminasa (B). En donde se lleva a cabo la unión del glutamato con el amoníaco por medio de la acción catalítica de la glutamina sintetasa, formando como consecuencia la Glutamina, que a su vez puede desintegrarse nuevamente en glutamato y amoníaco.

“El Sistema nervioso central depende de la producción de glutamina a partir de la

unión glutamato-amonio para evacuar el amonio de su entorno. Una vez en el cerebro, el amonio es convertido a glutamina, lo cual aumenta la relación glutamina/glutamato. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro, y ante la presencia de exceso de amonio, se convierte en glutamina que no tiene función excitatoria. Así, se produce un déficit de la función excitatoria del glutamato a nivel de la función sináptica del sistema nervioso central. Por otra parte, también se ha identificado que el amonio en el cerebro produce inhibición de receptores especializados de glutamato, denominados NMDA (N-metil, D-aspartato), disminuyendo así la actividad neuro-excitatoria. También, el amonio lleva a la inhibición de la proteinquinasa C, lo cual producirá un aumento de la actividad de la Na-K ATPasa que llevará a una depleción de ATP, fuente de energía del cerebro. ^{33,35,36,}

La acumulación del amonio en espacio extracelular del cerebro puede ser uno de los factores que conllevan al descenso en la actividad de la corteza motora durante el ejercicio prolongado; también se ha observado la influencia que ejerce el amonio sobre los neurotransmisores y a su vez en la fatiga central y el desempeño en ejercicios prolongados de más de 30 minutos. ^{33, 35,37,38}

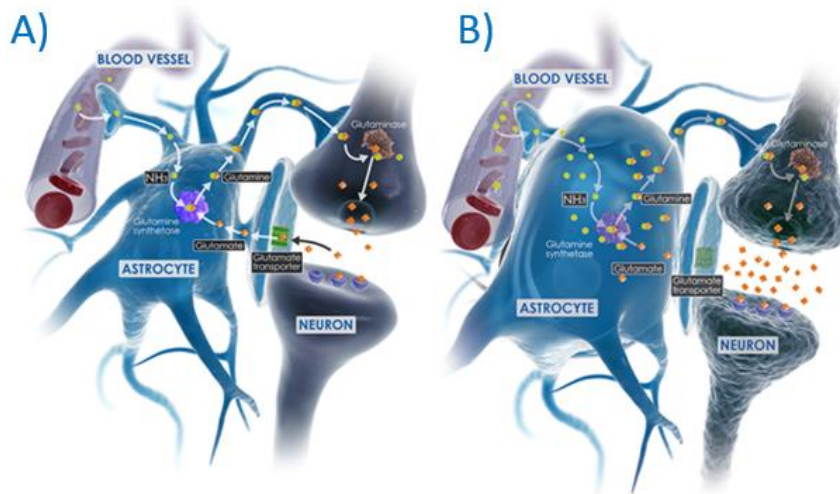


Fig 6 Fisiología normal y alterada del cerebro con un nivel normal de amonio y un nivel elevado. Tomada de: Horizon Pharma.

www.ucdinsights.com/mechanism-of-disease/ © 2017 Horizon Pharma plc. All rights reserved. This site is intended for US residents only.

Todos estos eventos que se dan a nivel neuronal terminan por alterar la transmisión de impulsos produciendo la fatiga muscular en los deportistas. La fatiga muscular ocasionada por el ejercicio se produce de dos formas: la resíntesis de ATP a partir de la fosfocreatina y la desaminación de aminoácidos, su acumulación también está relacionado con la velocidad de las contracciones de las fibras musculares y al tipo de fibra que se recluta dependiendo del metabolismo de estas.³⁴

En disciplinas de corta duración y alta intensidad el metabolismo anaerobio prima y es donde se evidencian niveles de amonio elevados inclusive de tres veces más que los valores fisiológicos, por el contrario, las concentraciones de amonio se encuentran bajas cuando el metabolismo del esfuerzo es de tipo aeróbico que se realiza con menor intensidad y un rango de tiempo elevado. El rango normal del

amonio está en 15 - 45 $\mu\text{g/dL}$.

5.1.2.5.1 Amoniaco como biomarcador deportivo

La presencia de amoniaco en sangre normalmente se produce por el ciclo natural de degradación de aminoácidos, pero este índice de degradación puede verse afectado cuando el organismo se somete a esfuerzos provocados por el ejercicio en donde la principal fuente de amoniaco proviene de la pérdida de nucleótidos de adenina, principalmente de la desaminación de aminoácidos de cadena ramificada por sus siglas en inglés Branched-Chain Amino Acids (BCAAs), elevando los niveles plasmáticos de amonio³². Ergo el aumento en la intensidad del ejercicio conlleva al aumento citosólico del calcio, fosfato inorgánico y el adenosín monofosfato pues la relación AMP aumenta en relación ATP y ADP, provocando la generación de adeninas y su posterior degradación. Debido a que el ejercicio de alta intensidad recluta más fibras rápidas se genera más amoniaco, se deposita más ácido láctico y otros metabolitos proveniente de rutas metabólicas anaerobias. La excreción de NH^+4 se ve estrechamente ligada con la carga de entrenamiento y la duración por la cual se mantenga el esfuerzo, siendo directamente proporcional, por lo que es de esperarse que el amoniaco tienda a elevarse en atletas que practican la modalidad de sprint en donde se requiere de la generación de energía de forma inmediata por un corto espacio de tiempo y se mantenga elevada en fondistas que mantienen un metabolismo aerobio para la generación de energía.^{33,34}

La generación de amoniaco en el cuerpo en una fase de entrenamiento o de ejercicio intenso, principalmente se debe a la desanimación de AMP a IMP, esta degradación ocurre a nivel muscular. La posterior acumulación de este provoca su salida, que se puede evidenciar por el proceso de difusión a la sangre en donde requerirá ser eliminado. La primera vía de excreción es renal, el amoniaco al ser un compuesto de fácil difusión en lo que radica su neurotoxicidad al atravesar la

barrera hematoencefálica. También se puede encontrar en el sudor, dado que el sudor se considera un filtrado plasmático donde el amonio se encuentra en cantidades proporcionales al plasma. La concentración de amoniaco en el sudor refleja de manera indirecta el nivel de amoníaco plasmático por lo que se puede determinar mediante su medición.³⁹

Altos niveles de amonio nos permiten tener una selección más adecuada a la hora de escoger atletas que presentan una mayor capacidad para resistir elevados niveles de estrés fisiológicos y también a determinar la fatiga muscular debido a la desaminación de inosina 5 monofosfato en el músculo en contracción, en el que posteriormente el amonio se evacua al plasma. Se ha identificado que el valor diagnóstico del amonio en plasma es similar al de amonio en sudor. De esta manera el amonio puede llegar a indicar el grado de desaminación que sufre el organismo, pues la excreción de amonio está relacionada al del volumen de entrenamiento.

El amonio se expulsa de manera progresiva y no exponencial durante el ejercicio. También presenta una correlación de concentración y excreción de amonio con variables como la distancia recorrida, frecuencia cardiaca, consumo de oxígeno y esfuerzo percibido.³²

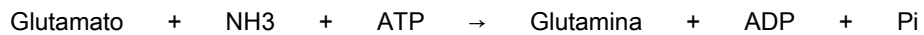
A pesar de que existen métodos no invasivos, la recolección de muestras de sudor es complicada en cuanto el método de recolección por lo que presenta índices de variabilidad además de las correcciones que tienen que realizarse en función del volumen total de sudor excretado por el individuo pues puede encontrarse una menor concentración de amoniaco por la sudoración excesiva que pueden llegar a inducir las cargas de esfuerzo elevadas.^{40,41,42,43}

5.1.2.5.2 Glutamina y control de los niveles de amoníaco

La glutamina clasificada nutricionalmente es clasificada como aminoácido no

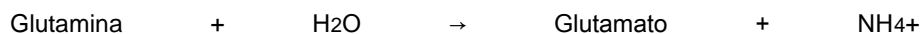
esenciales se forma a partir del ácido glutámico, esto ocurre en el cerebro, el músculo esquelético y el hígado, siendo este último el principal implicado y más importante en la síntesis del aminoácido.³⁰

Actúa como un donador de aminas en muchas reacciones y también es un transportador no tóxico del amoníaco. Se sintetiza en los tejidos extrarrenales a partir del ácido glutámico más amoniaco (reacción catalizada por la enzima glutamina sintetasa en donde se utiliza una molécula de ATP que es degradada a ADP por el desprendimiento de uno de sus fosfatos) ^{31,27}



El ejercicio de fuerza y alta intensidad involucra de manera especial al músculo esquelético provocando la liberación de glutamina y tiende a disminuir en esfuerzos largos y prolongados, por el contrario la concentración plasmática de glutamina disminuye en condiciones de trauma y de inanición ³⁰ el descenso de los niveles de glutamina han sido asociados con la fatiga muscular y una capacidad de entrenamiento menor, por lo que el uso de este aminoácido como biomarcador de podría llegar a ser de gran utilidad en el ámbito deportivo.

La alanina y la glutamina representan una forma no tóxica de depósito y transporte del amoniaco desde el músculo y otros tejidos hacia el hígado. Cuando esta se libera, la glutamina en plasma es capturada por el riñón que se encarga de filtrarla mediante la hidrólisis enzimática de la enzima glutaminasa, el resultado de la hidrólisis da como resultado la liberación del amoniaco y de glutamato el cual se excreta en forma de sales de amonio.⁴⁴



La hidrólisis de esta unión se da en los túbulos renales en donde se produce ácido glutámico, que pierde su nitrógeno amínico en forma de ion amonio (NH_4^+) gracias a la acción de la glutaminasa, en donde el amoniaco es excretado por orina.

La concentración plasmática de glutamina en reposo normal, en ayuno es 500 a 700 mmol/l y en atletas a menudo es superior: la concentración muscular puede llegar a 20 mM (60% del reservorio intramuscular)³⁰. Es importante aclarar que la concentración de glutamina en el cuerpo se genera después de un realizar ejercicio, principalmente por la liberación de ésta a través del músculo esquelético, pero a largo plazo de entrenamiento, las concentraciones tienden a disminuir y el atleta puede experimentar sobreentrenamiento en algunos casos acompañados por inmunosupresión leve y transitoria, aunque este concepto está siendo reevaluado actualmente. Uno de los más importantes efectos es que la presencia de este aminoácido para reducir los niveles de amoniaco en sangre.^{46,47} Estudios realizados anteriormente en futbolistas han comprobado el efecto antagónico que tiene la administración de glutamina frente al aumento de los niveles de amoniaco en plasma inducidos por el ejercicio. ^{30,40,48,49}

5.1.2.5.3 Valores de referencia de Urea y alteraciones.

Un adulto normal, con una dieta equilibrada elimina alrededor de 25 a 35g de urea diarios por orina, lo cual corresponde al 90% del nitrógeno total excretado por esta vía. Los valores normales en los adultos son entre 7 y 20 mg por decilitro. En los niños pequeños se aceptan valores de 5 a 18 mg/dl. Se encuentra en sangre circulante en una concentración de 20 a 40 mg/dL o 0,4 mM. La concentración de urea en sangre se puede ver alterada por procesos como: la tasa de síntesis de urea, función hepática, alta ingesta de proteínas, catabolismo de aminoácidos, daño renal que constituye la tasa de aclaramiento renal dependiendo de la filtración glomerular y reabsorción. El aumento de la urea en el ámbito deportivo se refleja cuando en una sesión de entrenamiento o competencia se reduce la

disponibilidad de glucógeno en el organismo, lo que conlleva a este a degradar los aminoácidos de cadena ramificada por vía oxidativa, que provoca al aumento de la urea en sangre y en orina debido a la alta tasa de degradación catabólica que sufren los aminoácidos.⁵⁰

5.1.2.6 Ácido láctico y Lactato

El ácido 2-hidroxi-propanoico o ácido -hidroxi-propanoico o mejor conocido como ácido láctico es un metabolito acumulativo proveniente de la glucólisis anaerobia en la que el piruvato se convierte en ácido láctico, esto fue demostrado en 1922 por Otto Meyerhoff.²⁶ El estado en que se encontrara el ácido láctico y el lactato dependerá del pH en que se halle el organismo; esto puede llegar a determinarse con la ayuda del logaritmo negativo de la constante de disociación ácida [Pka] del ácido láctico (pka=3,86) en relación al pH celular (7.35). De acuerdo a la ecuación de Henderson-Hansselbach:

$$\text{pH} = \text{Pka} + \log \left(\frac{\text{A}^-}{\text{HA}} \right)$$

Mediante la cual se puede llegar a establecer en qué estado se halla el ácido láctico dependiendo de su relación de pH del medio celular, la cual determina si está en forma de ácido, lactato, H⁺ o si se hallara disociado en el medio junto a las bases que actúan como buffer. De acuerdo a lo anterior Mogollón F. et al determinan que a pH fisiológico lo que hallamos es lactato y no ácido láctico y de manera consecuente las mediciones que se hacen en sangre son de lactato y no de ácido láctico.⁵³

La formación de ácido láctico depende de que vía tome el piruvato cuando este se genera al final de la glucólisis, por la vía anaeróbica el piruvato es convertido a lactato. Al contrario de lo establecido el lactato ayuda a retardar la acidosis al consumir un protón del medio y un protón y dos electrones del NADH al momento

de la reacción enzimática en donde se lleva a cabo la transformación de piruvato a lactato; y en donde afirman los autores citados “cuando se presente una tasa elevada de hidrólisis del ATP durante el ejercicio intenso, en donde se da la acumulación de H^+ , que superan eventualmente la capacidad amortiguadora, se da el fenómeno de la acidosis metabólica inducida por el ejercicio, hecho que coincide con altas concentraciones de lactato producto de un incrementado flujo glucolítico”⁵⁴. Su acumulación con respecto al aumento de hidrogeniones y la provocación del descenso del pH celular y sanguíneo con su correspondiente acidosis está estrechamente ligada pero no son relaciones directas como se ha interpretado.

El ácido láctico se ve involucrado en otros tantos procesos como:

- Reoxidación del NADH que permite recuperar el NAD⁻ en la glucólisis permite que se continúe con dicho proceso para continuar la generación de energía.
- Al ser un producto intermediario en la lanzadera de lactato basado en el traslado de este a otros tejidos funciona como sustrato oxidable y precursor gluconeogénico.⁵⁵

Hechos como estos abren la discusión para redefinir la caracterización del lactato como un producto de desperdicio que se acumula en los músculos y se ha replanteado como un producto metabólico intermedio.

La producción de lactato en el organismo siempre se está llevando a cabo y si bien su predominancia es en un medio anaeróbico no lo es de manera exclusiva. La producción de ácido láctico se ve determinada por su tasa de aparición (Ra: Rate of appearance) y a la vez una tasa de remoción (Rd: Rate of disappearance) estas dos actúan en una reacción reversible manteniendo un equilibrio denominado “Lactate turn-over”. Cuando la Ra supera a la Rd aumenta la concentración de ácido láctico en sangre y es donde se llega al umbral del ácido

láctico; en el cual la concentración de lactato en sangre aumenta de forma acelerada y cuando empieza a decrecer el rendimiento del deportista debido a la acumulación de hidrogeniones que lleva a una acidosis metabólica, la cual se correlaciona de forma indirecta con los niveles de lactato. El Umbral de lactato se supera cuando se sobrepasan los 4 mm/l según Ament⁵⁶. Sin embargo a medida que cada atleta progresa en su entrenamiento va adquiriendo resistencia y su umbral aumenta. Los valores de referencia de lactato oscilan entre: 5-20 mg/100 ml (0,8-1,6 mEq/l) según Calderón et al ⁹. Aun así los valores de referencia presentan margen de error dependiente de factores enunciados anteriormente, por lo cual es necesario ajustarlos a la población de estudio.

Una posible relación entre el lactato y la Lactato Deshidrogenasa (LDH) se podría llegar a establecer basados en el complejo de oxidación de lactato enunciado por Hashimoto & Brooks (2008) en donde la actividad citosólica de LDH junto con CD147 y Citocromo oxidasa es necesaria para la generación oxidación de lactato a piruvato.⁵⁷

En cuanto a el metabolismo, los niveles obtenidos de amoníaco podrían correlacionarse en estudios futuros con los niveles de lactato que se producen a partir de glucosa; pues en condiciones anaerobias la glucosa puede suministrar una fuente rápida y grande de energía para abastecer a la contracción muscular ante grandes demandas de esfuerzo y con niveles insuficiente oxígeno (Robergs, 2004) La glucólisis se ve retardada en presencia de oxígeno, por lo que cabe esperar que los niveles de amoníaco y lactato sean inferiores en los deportistas de fondo en los que su disciplina les impone la necesidad de dosificar el oxígeno de manera que sea su principal fuente para uso de energía.

5.1.2.7 Proteína C Reactiva

Es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado por el estímulo dado por la IL-6 e influenciada por IL-1, glucocorticoides y hormonas, que actúa como

opsonina acondicionando el antígeno ya sea propio o extraño y la membrana celular con el objetivo de facilitar el contacto y la fagocitosis. Por ello se localiza en zonas de inflamación aguda o crónica en donde coincide con la localización de células polimorfonucleares que tienen receptores para PCR y estimulan la liberación de IL-1 y TNF favoreciendo la proinflamación.⁵⁸

La PCR es una pentraxina, que son proteínas compuestas por cinco subunidades (protómeros) estructuralmente idénticas asociadas en un pentámero cíclico, donde cada uno tiene un peso molecular de 23 kDa aproximadamente. Cada protómero de PCR liga dos átomos de calcio y es capaz de unirse a una molécula de fosfocolina que está presente en las cabezas polares de la fosfatidilcolina y la esfingomielina de las membranas celulares humanas, El daño a estas membranas expone a la fosfocolina y permite su reconocimiento por la PCR aumentando de esta manera su respuesta.

Su efecto proinflamatorio se debe a su acción como opsonina para la fagocitosis que incrementa su acción por el sistema del complemento. Esta se da por medio de un receptor específico de PCR que es del tipo de receptores de la fracción Fc de las inmunoglobulinas.⁵⁸ El primer receptor encontrado fue el receptor de IgG de alta afinidad o Fcγ IR, estudios posteriores demostraron que un receptor común es Fcγ RIIa. Su efecto antiinflamatorio se da por la homología con la IgG y la afinidad con receptores Fc que generan un bloqueo de determinantes antigénicos y de la interacción de autoanticuerpos con células portadoras de receptores Fc.

La proteína C reactiva puede tener efectos proinflamatorios, inflamatorios o antiinflamatorios según el modo de presentación de esta al receptor, del tipo de partícula opsonizada y del tipo de fagocito involucrado.

Del mismo modo al ser una pentraxina tienen la propiedad de interactuar con células en apoptosis, lo cual parece obedecer a la perturbación de las membranas celulares durante ese proceso de muerte celular. Alternativamente, la unión de pentraxinas podría responder a la exposición de antígenos nucleares en la membrana celular, tal como ocurre en la apoptosis.^{58, 59}

5.1.2.7.2 Valores de referencia

La PCR es considerada uno de los marcadores con más ventaja en el ámbito clínico debido a su reproducibilidad y fiabilidad. Se puede utilizar en tres escenarios distintos como son: infección, inflamación y riesgo metabólico. ⁶¹

La PCR se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma sanguíneo con un valor de 0,6 mg/dl. Al presentarse un estímulo inflamatorio agudo aumenta hasta 6 mg/dl en las primeras seis horas, alcanzando su pico máximo a las 48 horas el cual refleja la extensión de la lesión y una vez el estímulo desaparece los niveles disminuyen inmediatamente rápidamente a su estado basal con una vida media de 18 horas. En los fondistas los valores pueden llegar a ser menores de 1 mg/l o presentar los valores normales de los deportistas nombrados anteriormente. ⁶²

5.1.2.8 Lactato Deshidrogenasa

La lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima intracelular citoplasmática, contenida en concentraciones elevadas en músculo esquelético, hígado, cerebro, corazón, riñón, páncreas, pulmones y en los eritrocitos, esta se libera al plasma como consecuencia de la destrucción celular.

Su función principal es catalizar una reacción redox, en la que el piruvato se reduce a lactato, principalmente en el hígado, y en la cual el lactato se oxida a piruvato en el músculo, utilizando como cofactor el NAD, que acepta y dona protones. ⁶³

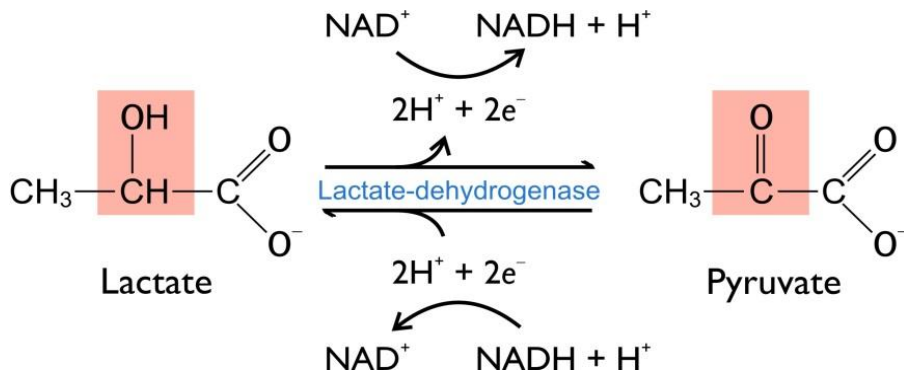


Fig. 7 Reacción catalizada por la enzima LDH. Tomado de: <http://elte.prompt.hu/sites/default/files/tananyagok/IntroductionToPracticalBiochemistry/ch07s06.html>

En la Figura 7 se puede observar la conversión del piruvato a lactato. Cuando escasea el oxígeno, y de piruvato a lactato cuando es necesario para la glucólisis. Al mismo tiempo se observa la interconversión de NADH y NAD.

5.1.2.8.1 Isoenzimas LDH

La enzima LDH, es una enzima tetramérica y está compuesta por dos polipéptidos, el "M" (Muscle) y el "H" (Heart), que al combinarse pueden dar origen a cinco isoenzimas que están distribuidas ampliamente en las células del organismo como se explica en la figura 8.

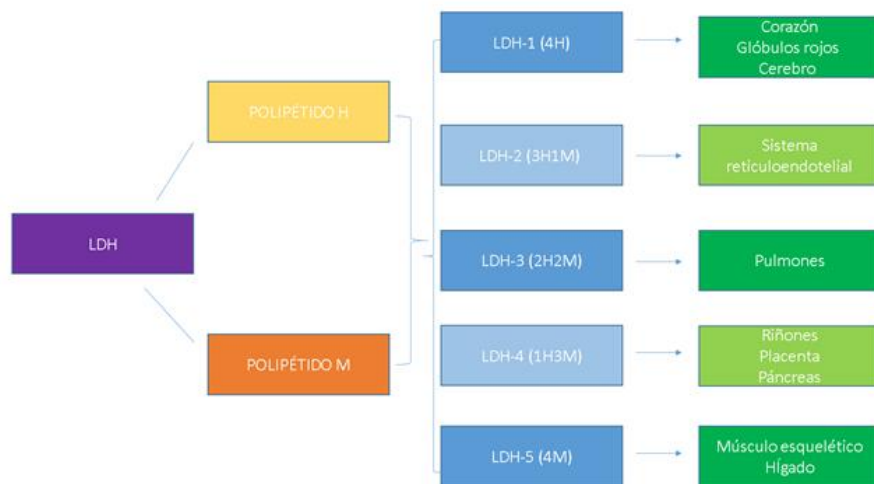


Fig. 8 Clasificación de isoenzimas LDH. Fuente propia.

5.1.2.8.2 Valores de referencia

Los niveles de LDH total en adultos oscila entre 115 a 225 U/L, aunque estos niveles pueden alterarse fácilmente, sin la necesidad de que se trate de un caso de fatiga muscular. Como decíamos anteriormente, la LDH está presente en múltiples células del organismo, y su aumento puede deberse a otras causas o patologías, como lo son el infarto agudo de miocardio, anemias hemolíticas, algunos tipos de cáncer, e incluso infecciones. Es por esto que para el presente estudio se relacionará con otros metabolitos.

5.1.2.9 Creatin kinase o CK

Creatin kinase o CK es una proteína globular dimérica que consta de dos subunidades, M (muscular) y B (cerebral) con una masa molecular de 43 kDa.

Su función es catalizar el intercambio reversible del metabolismo anaeróbico alactico, el cual consiste en la transferencia de energía desde la fosfocreatina al ADP para reincorporar un grupo fosfato a su molécula y transformarse en ATP. Su

agotamiento se dará tras 6 a 10 segundos de ejercicios de alta intensidad momentánea. La CK se activa al elevarse las concentraciones sarcoplásmicas de ADP y se inhibe con concentraciones elevadas de ATP. ⁶²

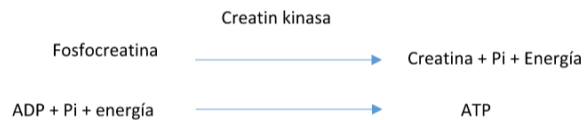


Fig 9. Representación de la reacción del metabolismo anaeróbico a láctico. Fuente: Lopez J, Fernandez A. Fisiología del ejercicio. 3rd ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008 P.188

Existen cinco isoformas de CK, tres de las cuales están en el citoplasma y se conocen como CK-MM, CK-MB y CK-BB y las dos isoenzimas restantes son sarcoméricas y no sarcoméricas, ubicadas en la mitocondria. La CK es capaz de brindar información específica sobre el tejido lesionado debido a su distribución tisular, ya que se encuentra ubicada en la línea M en una proporción del 5 al 10%, esta estructura conecta los filamentos gruesos o miosina entre sí, generándoles estabilidad física durante la contracción, por ello es considerado un marcador de enfermedad muscular; por su parte la CK-MB aumenta en el infarto agudo de miocardio, y CK-BB aumenta en caso de daño cerebral. ⁷³

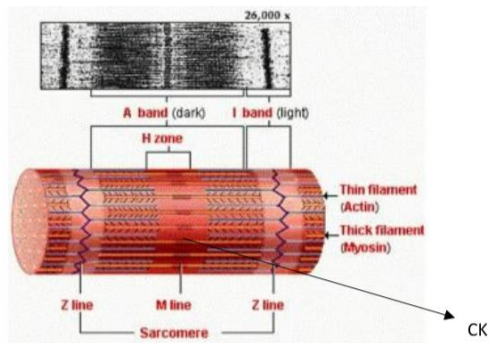


Fig. 10. Estructura de un sarcómero que contiene 28 proteínas diferentes, donde se puede observar en qué región se encuentra la CK. Fuente: <http://biol3medio.blogspot.com/2009/11/miofibrilla.html>

5.1.2.9.2 Valores de referencia

La CK se ve modificada por diversos factores tales como el género, la edad, la carga y volumen de entrenamiento, la preparación del deportista, el esfuerzo realizado y la masa muscular, en este último los niveles de masa muscular influyen directamente con los niveles de CK aun así valores superiores a 200-300 U/L se considera marcador de sobre-entrenamiento.⁶⁶

5.1.2.10 Testosterona

La testosterona es la hormona principal producida y secretada por los testículos. Es un andrógeno u hormona sexual masculina. La testosterona estimula el descenso de los testículos antes del nacimiento, regula la producción de espermatozoides y estimula el desarrollo y el mantenimiento de los caracteres sexuales masculinos, como el crecimiento de la barba y la tonalidad más grave de la voz. Los testículos también producen inhibina, que inhibe la secreción de FSH.⁶³

5.1.2.10.2 Valores de referencia

Los valores considerados normales, son de 300- 1,000 ng/dL en los hombres y de 15-70 ng/dL en mujeres como respuesta fisiologica al estrés. Estos valores suelen estudiarse al tiempo con la secreción de cortisol como un índice para medir fatiga crónica ya que este inhibe la producción de testosterona. ¹²

5.1.2.11 Cortisol

El cortisol es una hormona glucocorticoide, sintetizada a partir del colesterol. Es segregada por las células de la corteza de las glándulas suprarrenales, y participa activamente en los metabolismos de carbohidratos, proteínas y grasas, está es liberada como respuesta a situaciones de estrés. ⁶⁸

El cortisol es sintetizado en la zona fascicular de la corteza de las glándulas suprarrenales, su producción diaria en condiciones normales es de 10-20 mg y su vida media es de 90 minutos.

Su concentración en circulación, varía de acuerdo al horario, ya que está sujeto al ciclo circadiano de la hormona corticotropina (ACTH), siendo su pico más alto a las 8:00 de la mañana, y sus niveles más bajos después de 3 a 5 horas después de conciliar el sueño.

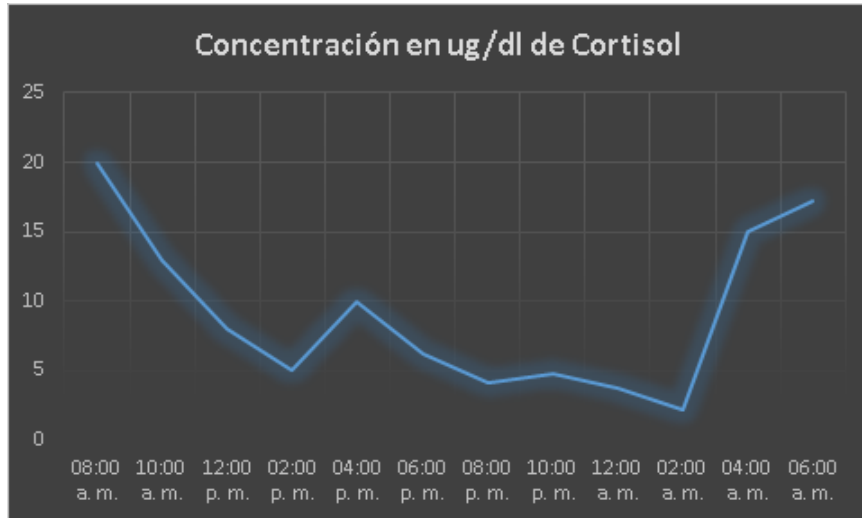


Fig. 11. Concentración de Cortisol en las diferentes horas del día. Fuente propia.

Otro factor que influye en la producción de cortisol, es la concentración de las hormonas corticotropina (ACTH) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH), producidas por el hipotálamo y la hipófisis respectivamente, en lo que se conoce como eje Hipotálamo- Hipófisis- Glándulas suprarrenales. Cuando las concentraciones plasmáticas de cortisol son muy bajas, el hipotálamo en respuesta libera CRH y está a su vez dispara la producción de ACTH, que provocará la liberación de cortisol en las glándulas adrenales, de la misma forma cuando en circulación hay altas concentraciones de cortisol este ejercerá una retroalimentación negativa, inhibiendo la producción de CRH por parte del hipotálamo.⁶⁹

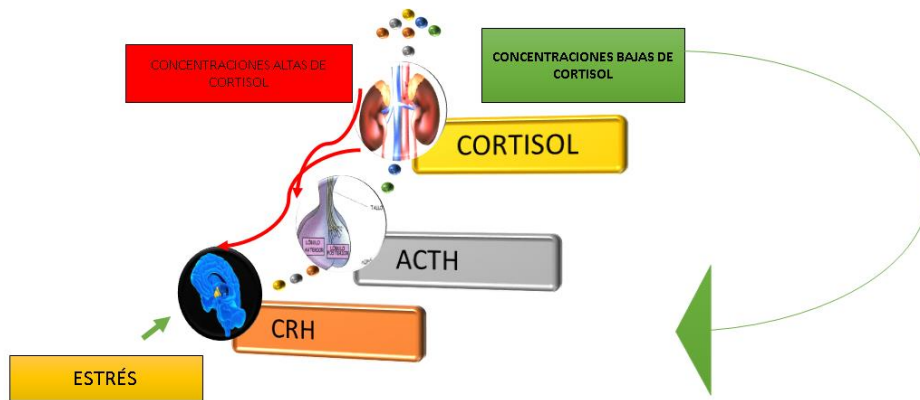


Fig. 12. Retroalimentación positiva y negativa de la liberación del cortisol. Fuente propia

5.1.2.11.1 Principales funciones del cortisol.



Fig. 13. Funciones del cortisol en el cuerpo. Fuente propia.

5.1.2.12 Citoquinas proinflamatorias

Las citoquinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular (8 y 30 kDa), responsables de la comunicación celular de forma autocrina y paracrina, aunque son principalmente producidas por las células del sistema inmune, también pueden ser producidas por otras células del cuerpo.

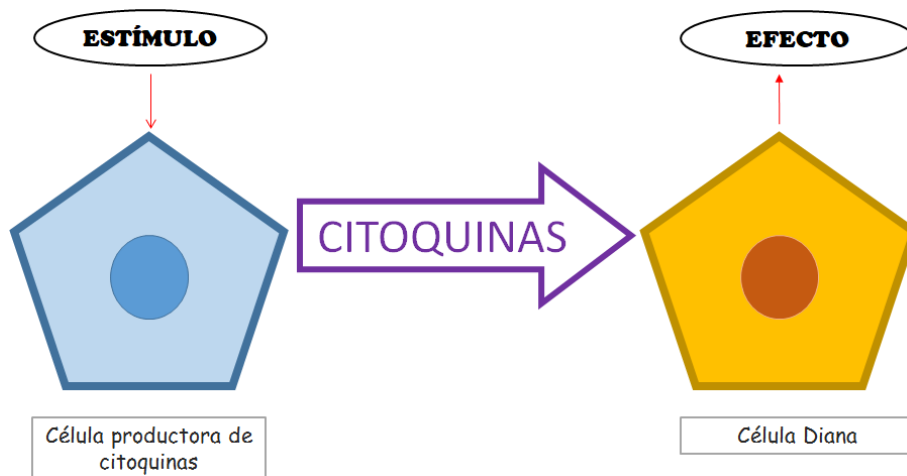


Fig. 14. Explicación sintética de la función de las citoquinas en el organismo. Fuente propia.

Su principal función consiste en la diferenciación, proliferación y supervivencia de las células, así como de aumentar o atenuar la respuesta inflamatoria. Diferentes citoquinas pueden tener la misma función, y diferentes tipos de células pueden liberar la misma citoquina, fenómenos que se conocen como pleiotropía y redundancia respectivamente. Así mismo las citoquinas pueden provocar una reacción en cascada, es decir una citoquina, puede inducir la producción de otras.

Aunque las citoquinas proinflamatorias, son necesarias para conducir una respuesta oportuna en tejidos lesionados, la producción exacerbada puede conducir a una inestabilidad y daño del tejido diana.

La siguiente tabla sintetiza las características más importantes de las principales citoquinas proinflamatorias.

INTERLEUQUINA		PESO	CÉLULAS QUE LA PRODUCEN
IL-1	IL-1a Actúa principalmente intracelularmente	15-22 kDa	Macrófagos Monocitos Fibroblastos Células endoteliales
	IL-1b Forma predominante en el espacio extracelular		
IL -6 Regula la respuesta inmunologica en la hematopoyesis Y en reacciones de fase aguda. Estimula la produccion de ACTH en la hipófisis Efecto Pro y Anti inflamatorio.		22 a 27 kDa	Producida principalmente por macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales.
IL-12 Citoquina proinflamatoria Activa Celulas Th1 Produccion de celulas T citotóxicas		70 kDa	Producida en los macrófagos, monocitos y otras células presentadoras de antígenos

<p>FNTα (Factor de Necrosis Tumoral)</p> <p>Es un potente inductor de metabolismo muscular y caquexia, ya que estimula la lipólisis e inhibe la Lipoproteína lipasa.</p> <p>Activa la coagulación</p> <p>Estimula la expresión o la liberación de moléculas de adhesión, PGE2, factor activador de plaquetas, glucocorticoides y eicosanoides</p> <p>Influye en la apoptosis celular.</p>	<p>55-75 kDa</p>	<p>Producida principalmente por monocitos, macrófagos y linfocitos T.</p> <p>También está presente en las neuronas y células de la glía</p>
--	------------------	---

Tabla No.1 Características principales de las citoquinas proinflamatorias. Fuente propia.

A continuación se resume la utilidad deportiva de los biomarcadores nombrados a lo largo del marco teórico.

Biomarcador	Utilidad deportiva	Muestra utilizada para la medición
Urea	<ul style="list-style-type: none"> - Ayuda diagnóstica en determinación sobreentrenamiento a través del índice de degradación catabólica. - determinación de carga de entrenamiento y de recuperación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis en sudor y orina; o análisis en suero

Ácido láctico	<ul style="list-style-type: none"> - Ayuda diagnóstica en determinación sobreentrenamiento - Determinación del índice de adaptación del atleta. <p>Marcador de intensidad de ejercicio a través de la medición del umbral de lactato.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Marcador de reclutamiento de fibras 	<ul style="list-style-type: none"> - Directamente del músculo o análisis bioquímico en sangre con tubo de oxalacetato.
Proteína C reactiva (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de inflamación - Marcador de sobreentrenamiento y adaptación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis en muestra de suero.
Lactato deshidrogenasa (LDH)	<ul style="list-style-type: none"> - Determinación de destrucción de fibras musculares indirectamente. - Procedencia del daño muscular, a través de la medición individual de isoenzimas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis en muestra de suero.
Cortisol	<ul style="list-style-type: none"> - Detección de estrés crónico. - Detección de fatiga crónica. - Indicador de susceptibilidad inmunológica, usado habitualmente en conjunto con glutamina.. 	<ul style="list-style-type: none"> - Medición en saliva pre y post ejercicio. o mediante análisis bioquímico hormonal en suero.
Creatine Kinase (CK)	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de daño muscular. - Monitoreo de lesiones musculares. - Marcador de sobreentrenamiento con el estimado de fibras lesionadas. - Control del entrenamiento. - marcador de estrés muscular y estrés cardiaco dependiendo de la isoenzima medida. 	<ul style="list-style-type: none"> - Valoración enzimática en plasma o suero.
Glutamina	<ul style="list-style-type: none"> - Indicador de fatiga crónica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Medición bioquímica

	<ul style="list-style-type: none"> - Indicador de depleción energética asociada a sobentrenamiento. - Indicador de susceptibilidad inmunológica, usado habitualmente en conjunto con cortisol. 	en plasma
Testosterona	<ul style="list-style-type: none"> - Marcador de fatiga y estrés crónico - Suele utilizarse con su antagonista el cortisol en mediciones de relación. 	- Análisis bioquímico hormonal en suero.
Amonio	<ul style="list-style-type: none"> - Marcador del tipo de fibras reclutadas. - Marcador de sobentrenamiento. - índice de actividad del metabolismo anaeróbico. 	- Medición bioquímica en sangre arterial o venosa.

Tabla No. 2 Resumen de los diferentes biomarcadores del deporte. Fuente propia.

6 Materiales y métodos

6.1 Tipo de investigación

El presente trabajo es una investigación de tipo documental, puesto que fue necesario un proceso sistemático de indagación, organización y análisis de información de artículos científicos, documentos web, entre otros estudios y de tipo descriptiva ya que permite ver de manera detallada las características y,

actualidad sobre los temas enfocados en biomarcadores que son utilizados en deportistas para observar el estado físico de un deportista y detectar cualquier anomalía como el Síndrome de sobreentrenamiento y fatiga.

6.2 Población de estudio

Documentos y diversos estudios a nivel nacional e internacional en los cuales se hablan de diferentes metabolitos y biomarcadores que son utilizados en diferentes deportes, en los cuales se evidencian el Síndrome de fatiga y sobreentrenamiento en el atleta.

6.3 Metodología

Revisión documental. Investigación de tipo descriptiva

- **Revisión Documental**

Establecido el tema general del presente documento se procede a hacer revisión de la literatura disponible, en artículos científicos documentos web, entre otros estudios acerca de biomarcadores en el deporte.

- **Selección del tema específico de la revisión literaria**

Después de la revisión de la literatura, se escogen los biomarcadores PCR (Proteína C Reactiva), LDH (Lactato Deshidrogenasa), Urea, Ácido Láctico, Amonio/glutamina, Testosterona, Creatin Kinasa (Ck) y Cortisol, utilizados en el deporte, para el diagnóstico de Síndrome de Sobreentrenamiento y fatiga muscular.

- Bases de datos consultadas:

Pubmed: Es un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica.

Scielo: (Scientific Electronic Library Online o Biblioteca Científica Electrónica en Línea) es un proyecto de biblioteca electrónica, iniciativa de la Fundación para el Apoyo a la Investigación del Estado de São Paulo, Brasil y del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, que permite la publicación electrónica de ediciones completas de las revistas científicas mediante una plataforma de software que posibilita el acceso a través de distintos mecanismos, incluyendo listas de títulos y por materia, índices de autores y materias y un motor de búsqueda.

Google académico: es un buscador de Google enfocado y especializado en la búsqueda de contenido y literatura científico-académica. El sitio indexa editoriales, bibliotecas, repositorios, bases de datos bibliográficas, entre otros.

Base de datos disponible en la Biblioteca de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

Science direct

Mendeley

- **Selección y organización de la información**

Se procedió a escoger los artículos que cumplen con la información requerida y a organizarla de manera sistemática, clasificándola por

biomarcador, país, año de publicación, tipo de documento, diagnóstico del deportista.

- **Análisis de la información recolectada**

Después de organizada la revisión y clasificada, se realizó un análisis de la información, sacando ideas principales y puntos importantes, relacionando los biomarcadores, con los que se pretenden diagnosticar el estado de los deportistas practicantes que se someten constantemente a esfuerzo físico.

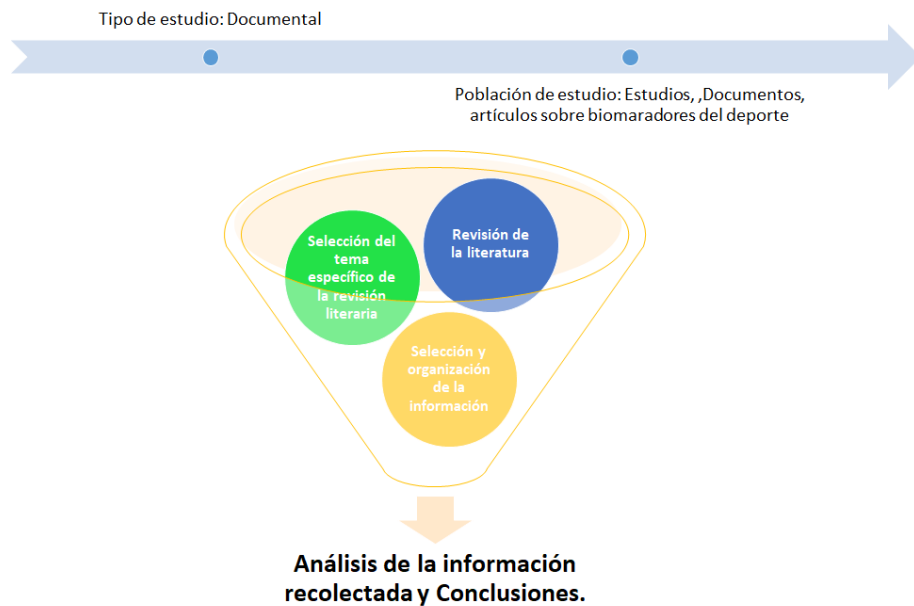


Fig. 15. Resumen del diseño metodológico utilizado en la presente revisión. Fuente propia.

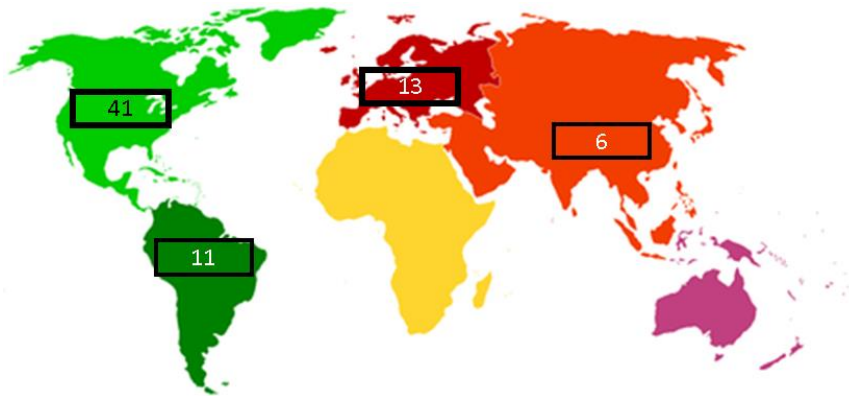
7 Resultados

ETAPA 1. REVISIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la etapa de revisión y selección de la información se buscaron en la bases de datos mencionadas anteriormente, artículos que tuvieran relación con el tema con el tema propuesto en esta revisión, tomando como primer filtro que el material estuviera relacionado con el ámbito bioquímico y del deporte. Se buscaron palabras clave, tales como, biomarcador deportivo, PCR, LDH, UREA, ácido Láctico/lactato, creatin Kinase, amonio, cortisol, testosterona, síndrome de sobreentrenamiento, fatiga, bioquímica del deporte, entre otras.

Los resultados obtenidos se clasifican de la siguiente manera:

Por ubicación:



Total: 71

Fig. 16. Distribución geográfica del material bibliográfico encontrado. Fuente propia.

Tipo de material

Tipo de estudio y/o publicación	Cantidad de material encontrado	Porcentaje de material encontrado
Artículos	61	85,9%
Tesis de posgrado	4	5.63%
Libros	6	8.45%
Total	71	100%

Tabla 3. Clasificación del material encontrado para la revisión literaria por tipo de material. Fuente propia.

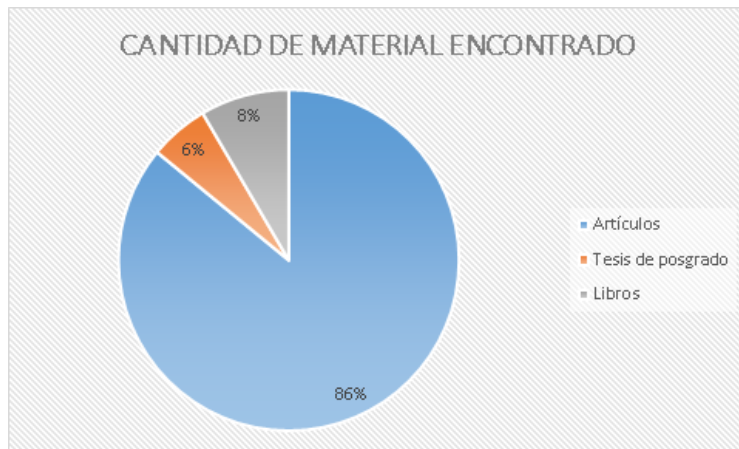


Fig. 17. Porcentaje de la clasificación del material encontrado para la revisión literaria. Fuente propia.

Por año de publicación:

Año publicación	Cantidad de material encontrado	Porcentaje de material encontrado
1958-1978	3	4,22%
1991-1997	5	7,04%
2002-2006	9	12.61%
2007-2012	20	28.16%
2013-2018	34	47.88%

Tabla 4. Clasificación del material encontrado para la revisión literaria por intervalos de fechas de publicación . Fuente propia.

Organización de la información encontrada

Después de revisar la información encontrada , se clasifica por los siguientes temas de interés:

Temas de interés	Cantidad del material encontrado	Porcentaje del material encontrado
Síndrome de sobreentrenamiento, fatiga e inflamación	12	20
Biomarcadores	2	3,3
Relación ciclo amonio/urea glutamina, definición, valores de referencia y biomarcador en el deporte	19	31,6
Ácido láctico, definición, valores de referencia y biomarcador en el deporte	6	10
Proteína C reactiva, definición, valores de referencia y biomarcador en el deporte	5	8,3
Lactato deshidrogenasa definición, valores de referencia y biomarcador en el deporte	3	5
Creatin Kinase definición, valores de referencia y biomarcador en el deporte	4	6,6
Testosterona definición, valores de referencia y biomarcador en el deporte	3	5

Cortisol definición, valores de referencia y biomarcador en el deporte	4	6,6
Citoquinas proinflamatorias definición, valores de referencia y biomarcador en el deporte	2	3,3

Tabla 5. Clasificación del material encontrado por temas desarrollados.

Finalmente se recopiló la información acerca de la utilidad de cada biomarcador en el ámbito deportivo, obteniendo los siguientes resultados:

Amoniaco como biomarcador deportivo.

La presencia de amoniaco en sangre normalmente se produce por el ciclo natural de degradación de aminoácidos, pero este índice de degradación puede verse afectado cuando el organismo se somete a esfuerzos provocados por el ejercicio en donde la principal fuente de amoniaco proviene de la pérdida de nucleótidos de adenina, principalmente de la desaminación de aminoácidos de cadena ramificada por sus siglas en inglés Branched-Chain Amino Acids (BCAAs), elevando los niveles plasmáticos de amonio. La excreción de NH^{+4} se ve estrechamente ligada con la carga de entrenamiento y la duración por la cual se mantenga el esfuerzo, siendo directamente proporcional, por lo que es de esperarse que el amoniaco tienda a elevarse en atletas que practican la modalidad de sprint en donde se requiere de la generación de energía de forma inmediata por un corto espacio de tiempo y se mantenga elevada en fondistas que mantienen un metabolismo aerobio para la generación de energía.^{32,33,34} La generación de amoniaco en el cuerpo en una fase de entrenamiento o de ejercicio intenso, principalmente se debe a la desanimación de AMP a IMP, esta degradación ocurre a nivel muscular. La posterior acumulación de este provoca su salida, que se puede evidenciar por el proceso de difusión a la sangre en donde requerirá ser eliminado. La primera vía de excreción es renal, el amoniaco al ser

Comentado [1]: este pedazo

un compuesto de fácil difusión en lo que radica su neurotoxicidad al atravesar la barrera hematoencefálica. Según Quero JC, Et al, El amonio también se puede encontrar en el sudor, dado que el sudor se considera un filtrado plasmático donde el amonio se encuentra en cantidades proporcionales al plasma. La concentración de amoniaco en el sudor refleja de manera indirecta el nivel de amoniaco plasmático por lo que se puede determinar mediante su medición.³⁹ Altos niveles de amonio nos permiten tener una selección más adecuada a la hora de escoger atletas que presentan una mayor capacidad para resistir elevados niveles de estrés fisiológicos y también a determinar la fatiga muscular debido a la desaminación de inosina 5 monofosfato en el músculo en contracción, en el que posteriormente el amonio se evacua al plasma. Se ha identificado que el valor diagnóstico del amonio en plasma es similar al de amonio en sudor. De esta manera el amonio puede llegar a indicar el grado de desaminación que sufre el organismo, pues la excreción de amonio está relacionada al del volumen de entrenamiento.

Según Alvear Ordenes y colaboradores en el artículo “Índice de excreción de amoniaco en el sudor de atletas de fondo durante ejercicio hasta la fatiga” el amonio se expulsa de manera progresiva y no exponencial durante el ejercicio. También presenta una correlación de concentración y excreción de amonio con variables como la distancia recorrida, frecuencia cardiaca, consumo de oxígeno y esfuerzo percibido.³²

A pesar de que existen métodos no invasivos, la recolección de muestras de sudor es complicada en cuanto el método de recolección por lo que presenta índices de variabilidad además de las correcciones que tienen que realizarse en función del volumen total de sudor excretado por el individuo pues puede encontrarse una menor concentración de amoniaco por la sudoración excesiva que pueden llegar a inducir las cargas de esfuerzo elevadas.^{40,41,42,43}

Urea aplicada como biomarcador deportivo

La concentración de urea en sangre se ve modificada por muchas variables, principalmente en el ámbito deportivo se ve influenciada por la deshidratación y el catabolismo de proteínas. Visto desde este ángulo, la urea funciona para evaluar el índice catabólico del organismo en función a la concentración de urea en sangre y de esta forma permitiendo evaluar la carga de entrenamiento y la etapa de recuperación del deportista. Las elevaciones de urea en sangre determinan que el esfuerzo llevado a cabo fue alto y se llevó a cabo un óptimo entrenamiento, sin embargo elevaciones muy abruptas y prolongadas determinan que el deportista está sufriendo una carga elevada de entrenamiento y causando la fatiga, por lo que cuando esta vuelva a estar en sus niveles normales el deportista estará preparado para otra carga de entrenamiento.

La producción de urea en el cuerpo y la determinación de su concentración en sangre si se quiere aplicar al campo deportivo, se debe tener en cuenta que en estudios realizados anteriormente Gomez del valle y otros (2002) y como plantea las elevaciones apenas son considerables, pues su aumento en sangre está asociado a esfuerzos prolongados y a elevadas cargas de entrenamiento.^{12, 51,52}

Ácido láctico aplicado como biomarcador deportivo

El ácido láctico es uno de los principales marcadores bioquímicos utilizados en el mundo deportivo, en el artículo "Control biológico del entrenamiento de resistencia", Calderón Montero et al, señala que su utilidad principal radica en que permite controlar la carga de los entrenamientos y la adaptación a estos, para que de esta forma pueda modificarse las sesiones de entrenamiento en función de los niveles de lactato en sangre, los cuales están estrechamente relacionados con el estado de fatiga de los deportistas además de permitir evidenciar otros diferentes factores como: la medición indirecta del tipo de fibras reclutadas en un determinado entrenamiento, la capacidad de amortiguación tisular y plasmática que tiene el cuerpo como respuesta a la acidosis producida por la acumulación de

lactato y la capacidad de determinados órganos de utilizar este producto del metabolismo.⁹

Proteína C reactiva aplicada como biomarcador deportivo

Una actividad física intensa puede provocar aumento de la PCR. Por lo contrario su reducción a niveles basales se puede ver en el entrenamiento continuado, ya que se mejora la función endotelial, causando una disminución de la producción de citosinas inflamatorias, efectos antioxidantes y aumento de la sensibilidad a la insulina, lo cual se conoce como adaptación al entrenamiento. Según Palacios, G, et al, los niveles elevados de PCR después de un entrenamiento pueden ser indicativos de una mala adaptación a este o a un sobreentrenamiento, probablemente debido a procesos de estrés oxidativo como lo es la inflamación. Cuando el deportista está adaptado al entrenamiento los valores de PCR se normalizan.^{12,60}

Lactato deshidrogenasa aplicado como biomarcador deportivo

Aproximadamente el 20% lactato producido durante el ejercicio, es oxidado por la enzima LDH para ser convertido en piruvato, el restante se dirigirá al hígado para formar glucosa.³²

La LDH ayuda en la fatiga muscular de otras formas, ya que la reacción de formación de lactato genera NAD⁺ citosólico, que alimenta la reacción de la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, para ayudar a mantener el potencial redox citosólico y promover el flujo del sustrato a través de la segunda fase de la glucólisis con el fin de promover la generación de ATP, y así proporcionar más energía para contraer los músculos bajo cargas de trabajo pesadas.⁶²

CK aplicada como biomarcador deportivo

La medición de CK post entrenamiento, ha estado ampliamente discutida. Brancaccio et al. 2007, dice que los niveles de CK se elevan inmediatamente cuando concluye el esfuerzo o fase de entrenamiento. Otros proponen que es después de 24-36 horas (McLellan et al. 2011; Takara 2003). Sin embargo al revisar la literatura se ha encontrado que los valores de CK se elevan inmediatamente después del entrenamiento y los niveles de concentración se mantienen alrededor de 24 horas a 48 en donde alcanzan su pico máximo y decrecen a su nivel normal solo después de las 72 horas. La intensidad del deporte tiene bastante que ver, ya que en un estudio realizado en deportistas de balonmano, los valores tienden a disminuir. En cambio en un estudio realizado a jugadores de rugby que es energéticamente más demandante pueden tener un riesgo más alto de daño muscular después del partido.⁶³

Testosterona aplicada como biomarcador deportivo

La medición de la la testosterona libre (testosterona que no está unida a la albúmina) se ha propuesto como indicador de la actividad deportiva dado que se observa una tendencia de esta a elevarse en entrenamientos con un gran componente anaeróbico o de fuerza y a disminuir en deportes de resistencia aeróbica. Cuando el ejercicio se alarga hasta el agotamiento, se observan descensos de testosterona de hasta un 40%, llegando incluso al 59% durante los 30 primeros minutos de la recuperación.⁶⁵

Cortisol como biomarcador deportivo

El cortisol se eleva durante el ejercicio, como respuesta al estrés físico generado por este, siempre y cuando dicha actividad sobrepase el umbral crítico, que puede ir cambiando con una rutina diaria de entrenamiento.⁶⁸ Aunque los altos niveles de cortisol pueden ser muy nocivos para conservar un estado saludable, aún no está confirmado que el aumento agudo del cortisol después del entrenamiento, o

el aumento crónico provoque grandes daños en el atleta, incluso si este se encuentra en un estado de sobreentrenamiento.⁶⁹

8 Discusión

El OTS tiene un amplio espectro de determinación, inclusive el consenso del instituto europeo de ciencias del deporte y el instituto de medicina deportiva americano son muy enfáticos en las dificultades para la estandarización del diagnóstico del OTS.¹³ En donde se evidencia la importancia de prevenirlo, detectarlo y tratarlo. De la investigación realizada puede comprobarse que se encuentra un abanico completo de características, si bien unas más específicas que otras, es necesario tener en cuenta que al presentar variables multidisciplinares tales como: el aspecto nutricional, psicológico, médico, entre otras, la caracterización tiende a sesgarse frente al amplio margen de síntomas y manifestaciones que no permiten dilucidar de manera clara la presencia de el OTS, evidenciando el problema en el diagnóstico eficaz.

La utilidad de los biomarcadores en el campo deportivo radica en demostrar el estado actual del deportista en cada una de las fases de su entrenamiento, ya que estos son biomoléculas que reaccionan ante un estímulo que en este caso es la actividad física realizada. El valor obtenido será directamente proporcional al estímulo presente. Por lo cual son buenos indicadores de los procesos que se están llevando a cabo en el organismo, al ser medidos y comparados varios de ellos de manera conjunta presentan una relación directa o inversamente proporcional que permite discriminar una relación de otra, descartando el uso de ciertos biomarcadores por no presentar relación o relevancia diagnóstica. Sin embargo cabe resaltar que según la literatura revisada ^{9,11,12,23}. El uso aislado y el análisis individual de biomarcadores puede llegar a verse alterado por factores ajenos a la actividad física y un uso más amplio de estos permitirá una mayor seguridad al momento de arrojar un diagnóstico.

Existe una relación metabólica basada en la transformación de amonio a urea, en el que interviene la glutamina, con el fin de detoxificar el amonio del Sistema Nervioso Central y de los músculos, a través de la unión glutamato más un grupo amino, para finalmente degradarlo a urea. La glutamina presenta una elevación en plasma cuando se realiza la actividad física, pero a medida que se prolonga o intensifica el esfuerzo, la glutamina entra en depleción, indicando una falta de sustrato en los músculos. Aún así esto ha sido muy discutido y se puede concluir que es más estudiado el aspecto de una función reguladora, por lo que solo la medición de aminoácidos por sí sola no es un indicador diagnóstico de un proceso de fatiga central o periférica que lleve al sobreentrenamiento. De la misma manera la elevación de amonio en plasma es un indicativo de que los niveles de glutamina se hallan suficientemente bajos como para ralentizar el proceso de detoxificación, por lo que la acumulación se produce más rápido afectando la expulsión de estos de los astrocitos, propiciando el fenómeno de fatiga central. Se puede esperar por lo tanto que esta elevación de amonio también establece una relación directamente proporcional con los niveles de urea, dado que uno es la transformación del otro; e indirectamente proporcional con los de glutamina, permitiendo así establecer con mayor claridad que se está produciendo una degradación catabólica, propia del entrenamiento excesivo.⁹

La salida de glutamina al plasma también se ve modificada por la elevación de cortisol que a su vez induce la formación de la glutamina sintetasa, principal enzima involucrada en este proceso, por lo que cabría esperar un vaciamiento más rápido de las reservas del aminoácido si el cortisol se haya elevado. El cortisol también está asociado a favorecer el estado catabólico en el cuerpo, facilitando la degradación proteica⁷¹. Además de esto, este aminoácido y esta hormona juega un papel importante en la regulación del sistema inmune, en el que una depleción de glutamina, altera el sistema inmune a través de la inhibición de las células mucosas y células inmunológicas. Por su parte, elevados niveles de cortisol se han visto asociados a una depresión del sistema inmune debido al

estrés generado .⁷² A pesar de que se han encontrado discusiones acerca de la importancia de estos biomarcadores para la demostración de un nivel inmunológico deficiente, proponer su uso conjunto puede llevar a una correlación factorial que permita evidenciar un verdadero estado catabólico y de depresión inmune, síntomas propios del OTS.

La relación que tiene estos cuatro biomarcadores, según la revisión de literatura llevada a cabo, podría permitir evaluar diferentes factores como: hiperamonemia, (aumento y acumulación de productos de desecho metabólico), reducción de los niveles de glutamina (Depleción del sustrato), aumento de urea en sangre (Excreción elevada de metabolitos) y elevación del cortisol (aumento del estrés metabólico). Todos estos biomarcadores hacen parte del proceso fisiológico de la obtención de energía a partir del catabolismo proteico. Algunos se manifiestan de manera consecuente a otro y obedecen a una concatenación de eventos fisiológicos como: amonio/glutamina/urea, que tienen una interacción en respuesta al estímulo provocado por el ejercicio o la actividad física, lo que permite el análisis conjunto.

Cuando se está en una fase de entrenamiento fuerte, puede llegar a provocarse la destrucción de ciertas fibras musculares, lo cual no es ciertamente un problema solo hasta que se entra en una fase de sobreentrenamiento o fatiga, ya que la cantidad de daño producido es mayor, se necesita un tiempo de descanso más prolongado y si no se da un tiempo de recuperación adecuado para la regeneración muscular, el deportista puede estar entrando en una fase de sobrentrenamiento. Un daño en las fibras musculares provoca la expresión de diferentes moléculas que indicarían desde una inflamación hasta un daño muscular como sucede con la PCR y CK respectivamente, como se ha discutido anteriormente, estos valores especialmente los de la CK se pueden ver afectados por variables preanalíticas. Por ello es importante minimizar el rango de error de esta medición, comparándolo con los niveles de LDH ya que a través de la revisión bibliográfica se esperaría que la medición de LDH de una visión más amplia acerca de la destrucción muscular que se produjo durante el entrenamiento

y junto a la medición de los niveles de PCR, ligada a un daño en las fibras musculares indicada por la LDH y la CK se generará una inflamación muscular, permitiendo evaluar ambos aspectos fisiológicos, ampliando la correlación diagnóstica.

La evaluación de estos tres biomarcadores de manera conjunta permite descartar el daño que ocurre a nivel muscular ofrecido por CK, que al tener tres isoenzimas (CK-MM, CK-MB Y CK-BB) no permite discriminar el tejido afectado, aunque en su mayoría siempre resulta hallarse una elevada concentración de la isoenzima MM, el desgaste que ocurre en la isoenzima cardiaca puede verse reflejado en deportistas que lleven a cabo una actividad cardiovascular demandante, por lo cual tener en cuenta sólo este biomarcador para evaluar el daño muscular puede darnos un diagnóstico inadecuado.

En el 2016 Arce Rodríguez, define la fatiga por medio de la acidosis metabólica generada por la acidosis láctica, la cual se da por la acumulación de ácido láctico y su posterior disociación a lactato que libera iones de hidrógeno, los cuales provocan una acidificación del medio ¹³, ya que cuando la tasa de aparición supera a la tasa de remoción, aumenta la concentración de ácido láctico en sangre y es donde se alcanza el umbral del ácido láctico: en el cual la concentración de lactato en sangre aumenta de forma acelerada y decrece el rendimiento del deportista debido a la acumulación de hidrogeniones que reduce los niveles de ATP y ralentiza el proceso de la glucólisis por alterar el entorno enzimático ²⁶. Por ello es utilizado para controlar la carga de los entrenamientos y la adaptación a estos.

Teniendo en cuenta los usos individuales acerca de urea y ácido láctico, podríamos llegar a establecer que al medir los niveles de urea y ácido láctico o lactato al mismo tiempo y comparar los resultados, se puede llegar a tener una visión del estado general de deportista frente a un posible estado de fatiga ya que como se mencionó anteriormente, la fatiga puede ser causada principalmente por dos motivos: gasto excesivo de energía y acidosis metabólica, las cuales son

evidenciadas por la medición de la urea y el ácido láctico o lactato respectivamente. Minimizando de esta manera las posibles interpretaciones erróneas acerca del estado del deportista por posibles interferentes como podrían ser la función hepática, alta ingesta de proteínas, catabolismo de aminoácidos y daño renal, entre otros.

También cabe añadir que según la evidencia, una posible relación más directa entre el lactato y la LDH se podría llegar a establecer basados en el complejo de oxidación de lactato enunciado por Hashimoto & Brooks (2008) en donde la actividad citosólica de LDH junto con CD147 y citocromo oxidasa es necesaria para la generación oxidación de lactato a piruvato.²⁷

En cuanto a el metabolismo, los niveles obtenidos de amoniaco podrían correlacionarse en estudios futuros con los niveles de lactato que se producen a partir de glucosa; pues en condiciones anaerobias la glucosa puede suministrar una fuente rápida y grande de energía para abastecer a la contracción muscular ante grandes demandas de esfuerzo y con niveles insuficiente oxígeno (Robergs, 2004)²⁶. La glucólisis se ve retardada en presencia de oxígeno, por lo que cabe esperar que los niveles de amoniaco y lactato sean inferiores en los deportistas de fondo en los que su disciplina les impone la necesidad de dosificar el oxígeno de manera que sea su principal fuente para uso de energía.

Respecto a los niveles de PCR estos deben ser evaluados en conjunto con los resultados de otros biomarcadores ya que niveles elevados de esta se puede presentar en caso de infección y riesgo metabólico, generalmente en deportistas es indicativo de una mala adaptación ya que con el tiempo los niveles disminuyen debido a que la función endotelial mejora y hay disminución de la producción de citocinas inflamatorias.¹¹

9 Conclusiones

- La preparación deportiva es un aspecto importante en el que el diagnóstico de laboratorio interviene. El estudio y correlación de biomarcadores es fundamental para adecuar las cargas y volúmenes de entrenamiento. Esto permite tener una base sólida respaldada por estudios científicos y no solo modular los entrenamientos de forma empírica. Actualmente los biomarcadores más utilizados para la detección de inflamación y fatiga son, PCR y ácido láctico. Es importante resaltar que sus niveles se ven alterados por acciones ajenas a la actividad física y por ello es necesario ampliar el perfil utilizado actualmente por medio de las correlaciones entre las correlaciones.
- Aunque existen muchos biomarcadores y/o metabolitos que pueden ser aplicados al ámbito deportivo, es necesario que sean correlacionados unos con otros, como en las asociaciones: amonio-glutamina-urea, cortisol-glutamina, CK-PCR-LDH, urea- ácido láctico, LDH-ácido láctico, amoniaco-lactato y PCR-citoquinas, que pueden llegar a ser una ayuda diagnóstica eficiente para la toma de decisiones por parte del equipo médico
- Es importante recalcar que los alcances de este estudio son unicamente relaciones teóricas que necesitan ser comprobadas en los deportistas en cada una de sus fases de entrenamiento y de esta manera ayudar en el diagnóstico temprano de OTS, fatiga e inflamación.
- También es indispensable, contar con más estudios a nivel nacional, para establecer valores de referencia propios, con los cuales se pueda realizar un diagnóstico más preciso, y que en investigaciones próximas, se pueda realizar un perfil por cada disciplina deportiva.

10 Referencias Bibliográficas

1. Nederhof E, Lemmink KS, Visscher C, Meeusen R, Mulder T. Psychomotor speed: Possibly a new marker for overtraining syndrome. *Sports Med* 2006;36:817-828.
2. Kreher, J. B. (2016). Diagnosis and prevention of overtraining syndrome: an opinion on education strategies. *Open access journal of sports medicine*, 7, 115.
3. Pearce PZ. A practical approach to the overtraining syndrome. *Curr Sports Med Rep* 1: 179–183, 2002.
4. Bessa, A. L., Oliveira, V. N., Agostini, G. G., Oliveira, R. J., Oliveira, A. C., White, G. E., ... & Espindola, F. S. (2016). Exercise intensity and recovery: biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 30(2), 311-319.
5. Wyatt, F. B., Donaldson, A., & Brown, E. (2013). The overtraining syndrome: a meta-analytic review. *J Exerc Physiol online*, 16(2), 12-23.
6. Purvis, D., Gonsalves, S., & Deuster, P. A. (2010). Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: overtraining and elite athletes. *Pm&r*, 2(5), 442-450
7. Giri, M. K. W., Doewes, M., Jatmika, H. M., Purnomo, K. I., Setiawan, K. H., & Wibowo, I. P. A. (2017, March). Myocardial pathological changes in overtraining exercise. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 180, No. 1, p. 012168). IOP Publishing.
8. OVER-TRAINING, S. O. (2018). OVERTRAINING AND INJURY PREVENTION. *GANESAR COLLEGE OF ARTS AND SCIENCE*, 28
9. Calderón Montero, F. J., Benito Peinado, P. J., Melendez Ortega, A., & González Gross, M. (2006). Control biológico del entrenamiento de resistencia. *RICYDE. Revista Internacional de Ciencias del Deporte*, 2(2).

10. Wilmore, J. H., & Costill, D. L. (2004). *Fisiología del esfuerzo y del deporte*. Editorial Paidotribo.
11. Lee, E. C., Fragala, M. S., Kavouras, S. A., Queen, R. M., Pryor, J. L., & Casa, D. J. (2017). Biomarkers in Sports and Exercise: Tracking Health, Performance, and Recovery in Athletes. *Journal of strength and conditioning research*, 31(10), 2920.
12. Palacios, G., Pedrero-Chamizo, R., Palacios, N., Maroto-Sánchez, B., Aznar, S., González-Gross, M., & EXERNET Study Group. (2015). Biomarkers of physical activity and exercise. *Nutricion hospitalaria*, 31(3).
13. Meeusen, R., Duclos, M., Foster, C., Fry, A., Gleeson, M., Nieman, D., ... & Urhausen, A. (2013). Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Medicine and science in sports and exercise*, 45(1), 186-205.
14. Myrick, K. M. (2015). Overtraining and overreaching syndrome in athletes. *The Journal for Nurse Practitioners*, 11(10), 1018-1022.
15. Viana, R. B., Gentil, P., Lorenço, V. S., Vieira, C. A., Campos, M. H., Santos, D. A., ... & de Lira, C. A. (2018). Identifying the predisposing factors, signs and symptoms of overreaching and overtraining in physical education professionals. *PeerJ*, 6, e4994.
16. Fry RW, Morton AR, Keast D. 1991. Overtraining in athletes. An update. *Sports Medicine* 12:32-65
17. Suay F, Sanchis C, Salvador A. Marcadores hormonales del síndrome de sobreentrenamiento. *Revista de psicología del deporte*. 1997;(11):21-39.
18. Kreher, J. B. (2016). Diagnosis and prevention of overtraining syndrome: an opinion on education strategies. *Open access journal of sports medicine*, 7, 115.
19. Kuipers, H. & Keizer, H.A. *Sports Medicine* (1988) 6: 79. [Doi.org/10.2165/00007256-198806020-00003](https://doi.org/10.2165/00007256-198806020-00003)

20. Lehmann M, Dickhuth H, Gendrisch G, Lazar W, Thum M, Kaminski R et al. Training - Overtraining. A Prospective, Experimental Study with Experienced Middle- and Long-Distance Runners. *International Journal of Sports Medicine*. 1991;12(05):444-452
21. Barron J, Noakes T, Levy W, Smith C, Millar R. Hypothalamic Dysfunction in Overtrained Athletes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;60(4):803-806.
22. Lopez Chicharro J, Fernandez Vaquero A. *Fisiología del ejercicio*. Medica Panamericana; 2006.
23. Urdampilleta, A., Martínez-Sanz, J. M., & Lopez-Grueso, R. (2013). Valoración bioquímica del entrenamiento: herramienta para el dietista-nutricionista deportivo. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 17(2), 73-83
24. Kenney, W. L., Wilmore, J., & Costill, D. (2015). *Physiology of sport and exercise 6th edition*. Human kinetics.
25. Meeusen, R., Duclos, M., Foster, C., Fry, A., Gleeson, M., Nieman, D., ... & Urhausen, A. (2013). Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Medicine and science in sports and exercise*, 45(1), 186-205.
26. Cárdenas, D., Conde-González, J., & Perales, J. C. (2017). La fatiga como estado motivacional subjetivo. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, 10(1), 31-41.
27. Rodríguez Ramos, Y. (2015). Análisis de la suplementación con proteínas en el deporte: uso y efectos de la creatina y el suero de leche.
28. Arce Rodríguez, E. (2016). Mecanismos fisiológicos de la fatiga neuromuscular. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 72(615), 461- 464.
29. Bracco J. Fenotipia de la proteína C reactiva y el ácido siálico en la postprandialidad y en la malnutrición por exceso [Maestría en nutrición y

- biotecnología alimentaria]. Universidad Europea Miguel de Cervantes; 2013. Pag. 8-14
30. Cuevas, R. D., Arrimes, J. C., Babastro, G. C., Luwanda, L. B., & Borrero, L. D. (2012). Metabolismo de compuestos nitrogenados. *MediSan*, 16(06), 978-914.
31. Newsholme, P., Krause, M., Newsholme, E., Stear, S., Burke, L., & Castell, L. (2016). Revisión BJSM: A–Z de los Suplementos Nutricionales: Suplementos Dietarios, Alimentos para la Nutrición Deportiva y Ayudas Ergogénicas para la Salud y el Rendimiento: Parte 18. *PubliCE Premium*.
32. Alvear Ordenes, I., Jozsef Flegner, A., & González gallego, J. (2001). Índice de excreción de amoníaco en el sudor de atletas de fondo durante ejercicio hasta la fatiga. *Archivos de medicina del deporte*, 18(86), 593-599.
33. Rodríguez, E. A. (2015). MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE LA FATIGA NEUROMUSCULAR. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA*, 72(615), 461-464.
34. Nybo L, Dalsgaard MK, Steensberg A, Moller K, Secher NH. Cerebral ammonia uptake and accumulation during prolonged exercise in humans. *J. Physiol* 2005; 563:285-90.
35. Drovo, Víctor. (2003). Encefalopatía hepática. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 18(3), 163-167. Retrieved February 24, 2018, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572003000300009&lng=en&tlng=es.
36. Quero JC, Herrerías JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta* 2006; 365: 1-8.
37. Boyas, S., & Guével, A. (2011). Neuromuscular fatigue in healthy muscle: underlying factors and adaptation mechanisms. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 54(2), 88-108.
38. Parry-Billings M., Budgett R., Koutedakis Y., et al. (1992). Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.* 24:1353–8.

39. Científico, C., García, R. D., Soto, A. B., Ortega, A. G., Ramírez, P. G., Campuzano, E. G., ... & del Río Barcenilla, N. Recomendaciones para la utilización de la determinación de amonio en plasma en el Laboratorio Clínico.
40. Wannasilp N, Sribhen K, Pussara N, Opartkiatikul N. EDTA should be the anticoagulant of choice for the measurement of plasma ammonia: Report of a problem sample. *Clin Chim Acta* 2005; 357: 84-5.
41. Instituto de errores innatos del metabolismo. Recomendaciones para la toma de muestras de amonio sanguíneo. Pontificia universidad Javeriana.
42. Cruzat, V. F., Petry, É. R., & Tirapegui, J. (2009). Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. *Revista Brasileira de medicina do Esporte*, 15(5), 392-397.
43. Cameron, L. C. (2008). Glutamine protects against increases in blood ammonia in football players in an exercise intensity-dependent way (vol 42, pg 260, 2008). *BRITISH JOURNAL OF SPORTS MEDICINE*, 42(6), 489-489.
44. Hohl, R., Nunes, L. A. S., Reis, R. A., Brenzikofer, R., Ferraresso, R. P., Spindola, F. S., & Macedo, D. V. (2012). Glutamine and glutamate reference intervals as a clinical tool to detect training intolerance during training and overtraining. In *An international perspective on topics in sports medicine and sports injury*. InTech.
45. Nybo, L., Dalsgaard, M. K., Steensberg, A., Møller, K., & Secher, N. H. (2005). Cerebral ammonia uptake and accumulation during prolonged exercise in humans. *The Journal of physiology*, 563(1), 285-290.
46. Bassini-Cameron, A., Monteiro, A., Gomes, A., Werneck-de-Castro, J. P. S., & Cameron, L. (2008). Glutamine protects against increases in blood ammonia in football players in an exercise intensity-dependent way. *British journal of sports medicine*, 42(4), 260-266.
47. Freitas, H. R. (2016). Glutamine in Sport and Exercise. *International Journal of Medical and Biological Frontiers*, 22(4), 277.

48. Agustín, V., & Iván, D. (2015). Evaluación del balance de nitrógeno en fisicoconstructivista de Tuxtla Gutiérrez (Doctoral dissertation, Facultad en Ciencias de la Nutrición y Alimentos-Licenciatura en Nutriología-UNICACH).
49. Borbón, O. M. R. Sistema de estudios de posgrado maestría en salud integral y movimiento humano facultad ciencias de la salud escuela ciencias del deporte.
50. Hartmann, U., & Mester, J. (2000). Training and overtraining markers in selected sport events. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(1), 209-215
51. Mogollón, F. C., & Soto, J. L. P. (2013). Planteamientos relevantes sobre el metabolismo del lactato y su relación con el ejercicio físico. *Actividad física y desarrollo humano*, 4(1).
52. Prakash E. S., Robergs R. A., Miller B. F., Gladden L. B., Jones N., Stringer W.W, Wasserman K., Moll W., Gros G. . Rowlands D. S., Sahlin K., Beneke R. Comments on Point:Counterpoint“Lactic acid is/is not the only physicochemical contributor to the acidosis of exercise”*JApplPhysiol* 105:363-367, 2008.
53. Gladden B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 558.1 (2004) pp 5–30.
54. Ament W, Verkerke GJ. Exercise and fatigue. *Sports Med*. 2009;39(5):389-422. [Links].
55. Hashimoto T, Hussien R & Brooks GA. (2006). Colocalization of MCT1, CD147, and LDH in mitochondrial inner membrane of L6 muscle cells: evidence of a mitochondrial lactate oxidation complex- *Am J PhysiolEndocrinolMetab* 290: E1237–E1244.
56. Comité de Redacción Científica de SIIC, Du Clos T. C-Reactive Protein and the Immune Response [Internet]. Bagó. Etica al servicio de la salud. 2002[cited 8 April 2018]. Available from: <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/alerg94web.html>
57. Genest J. C-reactive protein: Risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol* 26(Suppl. A): 41A–44A, 2010.

58. Wong A, Bass D. Laboratory evaluation of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Pediatrics* [Internet]. 2008 [cited 13 April 2018];20(5):566-570. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18781120>
59. Vigushin D, Pepys M, Hawkins P. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1993;91(4):1351-1357.
60. El esfuerzo físico y su repercusión en los parámetros del laboratorio de análisis clínicos [Internet]. *Championchip.cat*. 2018 [cited 13 April 2018]. Available from: http://www.championchip.cat/lliga/medicina/PARAMETROS_DEL_LABORATORIO.htm
61. 32. Stryer L. *Bioquímica*, 4 a Ed., Editorial Reverte S.A., Barcelona 1995.
62. Tesch P, Sjödin B, Thorstensson A, Karlsson J (1978). "Muscle fatigue and its relation to lactate accumulation and LDH activity in man". *Acta Physiol Scand*. 103 (4): 413–20
63. Lopez J, Fernandez A. *Fisiología del ejercicio*. 3rd ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2008
64. Peixoto E, Palacio C, Dantas H, Conte L, Jorge Roberto De Lima Perrout, J. Modificaciones agudas de los niveles séricos de creatina quinasa en adultos jóvenes sometidos al trabajo de flexibilidad estática y de fuerza máxima. *European Journal of Human Movement*. 2010;(24):1-13.
65. Marques D, Calleja J, Arratibel I, Terrados N. Marcadores bioquímicos relevantes del proceso de recuperación en fútbol. [Internet]. 2016 [cited 18 August 2018];:407-408. Available from: http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/rev02_marques.pdf
66. Bender DA. *Introduction to nutrition and metabolism*. London: University College London Press; 1993.
67. Stranahan AM, Lee K, Mattson MP *Neuromolecular Med*. 2008; 10 (2): 118-27

68. Hackney AC, Battaglini C, Evans ES. Cortisol, stress and adaptation during exercise training. *Educ Phys Train Sport*. 2008;3:34–41
69. Duclos M, Guinot M, Le Bouc Y *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007 Oct; 32 (5): 895-903.
70. Israel S. The manifestations of overtraining. *Sportmedizin*. 1958;9:207-209.--
--Lehmann M, Dickhuth H, Gendrisch G, Lazar W, Thum M, Kaminski R et al. Training - Overtraining. A Prospective, Experimental Study with Experienced Middle and Long-Distance Runners. *International Journal of Sports Medicine*. 1991;12(05):444-452
71. HACKNEY, A. C., & WALZ, E. A. (2013). Hormonal adaptation and the stress of exercise training: the role of glucocorticoids. *Trends in sport sciences*, 20(4), 165
72. Gómez-González, B., & Escobar, A. (2006). Estrés y sistema inmune. *Rev Mex Neuroci*, 7(1), 30-8.
73. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli F. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *British Medical Bulletin*. 2007;81-82(1):209-230