

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE DIDÁCTICA DE LA EXPRESIÓN
MUSICAL, PLÁSTICA Y CORPORAL



**EFFECTOS DEL EXPLY SOBRE EL
RENDIMIENTO DEPORTIVO Y LOS
RIESGOS DEL ENTRENAMIENTO FÍSICO
DE LARGA DURACIÓN**

TESIS DOCTORAL

Francisco Pradas de la Fuente
Granada, 2007

“EFECTOS DEL EXPLY SOBRE EL RENDIMIENTO DEPORTIVO Y LOS RIESGOS DEL ENTRENAMIENTO FÍSICO DE LARGA DURACIÓN”.

Memoria que presenta el Licenciado D. Francisco Pradas de la Fuente para aspirar al grado de Doctor en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte.

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. D. Carlos de Teresa Galván.

Prof. Dr. D. Vicente P. Ramírez Jiménez.

Prof. Dr. D. Luís Ruíz Rodríguez.

Ldo. D. Francisco Pradas de la Fuente,
Aspirante al grado de Doctor en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte.
Granada, 2007.

Dr. D. Carlos De Teresa Galván, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada.

Dr. D. Vicente P. Ramírez Jiménez, Doctor en Educación Física por la Universidad de Granada.

Dr. D. Luís Ruíz Rodríguez, Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad de Granada.

CERTIFICAN:

Que los trabajos de investigación que se exponen en la Memoria de Tesis Doctoral: **“EFECTOS DEL EXPLY SOBRE EL RENDIMIENTO DEPORTIVO Y LOS RIESGOS DEL ENTRENAMIENTO DE LARGA DURACIÓN”**, han sido realizados bajo nuestra dirección por el Licenciado D. Francisco Pradas de la Fuente, y la encontramos conforme para ser presentada, y aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Granada por el Tribunal que en su día se designe.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extendemos el presente en Granada, con fecha de 14 de Mayo de dos mil siete.

Dr. D. Carlos de Teresa
Galván.

Prof. Dr. D. Vicente P.
Ramírez Jiménez.

Prof. Dr. D. Luís Ruíz
Rodríguez.

A Julia, mi madre, para la que no existen palabras de agradecimiento, porque sin su constante confianza, apoyo y cariño, este trabajo no hubiera sido una realidad.

A mi hermano Rafa y a Mundi porque siempre han estado a mi lado.

A mis sobrinas Silvia y Cristina.

A todas aquellas personas que habéis compartido conmigo estos momentos.

De todo corazón, os quiero.

PRÓLOGO

“Lo esencial es invisible a los ojos. No se ve bien sino con el corazón”

(Antoine de Saint-Exupéry, 1900-1944)

Ha llegado uno de esos anhelados pero indescriptibles instantes de la vida, la finalización de la tesis doctoral. La culminación de este trabajo merece un momento de reflexión y detenimiento, para poder recordar con tranquilidad aquellos instantes en donde me cuestionaba su inicio..., ahora empiezo a ser consciente del largo camino recorrido, pero también de lo mucho que me falta por recorrer.

Algunas veces las ilusiones y los sueños se tornan realidad, son momentos que nos llenan de felicidad, pero también es la ocasión de saber reconocer y agradecer el apoyo de todas aquellas personas que siempre habéis estado a mi lado y que me habéis acompañado, incluso de la mano, sobre todo en los momentos difíciles. La consumación de esta tesis ha sido posible, sin duda alguna, gracias a todos vosotros que siempre habéis estado ahí conmigo, apoyándome y animándome de manera incondicional. Espero, tan solo, haber estado a la altura de las circunstancias y nunca haberos decepcionado lo más mínimo...

Después de esta breve reflexión en voz alta, quiero empezar este apartado expresando mi más sincero agradecimiento a mis tres Directores de tesis, los señores Dr. D. Carlos de Teresa Galván, Dr. D. Vicente Ramírez Jiménez y Dr. D. Luís Ruíz Rodríguez, muchas gracias por vuestra dedicación y excelente guía.

También tengo que agradecer a los Doctores Rodríguez y Alcaide, su sincera disponibilidad, amabilidad y atención, y sobre todo permitirme formar parte de esta línea de investigación, porque sin ellos este trabajo no hubiese sido una realidad.

Al profesor Dr. Manuel Fresno del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” de la Universidad Autónoma de Madrid, mis más sinceros agradecimientos por su trabajo y conocimiento sobre mediadores inmunológicos, fundamentales para dar consistencia a esta investigación.

Muchas gracias a Rafa, Dionisio y M^a Carmen del Centro Andaluz de Medicina del Deporte (Granada) de la Consejería de Turismo, Comercio y Deporte de la Junta de Andalucía, por haberme dispensado en todo momento un exquisito trato y, además, por haberme transmitido siempre la seguridad de poder contar con ellos y con sus sabios consejos y simpatía.

A los responsables de la empresa Helsint S.A.L., por su colaboración, apoyo financiero y ayuda para desarrollar esta investigación, proporcionándonos el producto de estudio y su preparación, así como la del placebo.

A Carlos de Teresa, mención especial por ser un amigo y una persona excepcional que en todo momento me ha soportado, enseñado e ilusionado. En definitiva, para una excelente persona que siempre ha estado a mi lado, sin la cual no hubiera sido posible la finalización de este trabajo, sabiéndome transmitir en todo momento esas ganas y optimismo que le caracterizan.

Algo más que unas breves palabras os debo a ese grupito de compañeros y amigos con los que constantemente he compartido, sobre todo mis momentos de flaqueza, y que de forma desinteresada siempre habéis estado ahí, me habéis apoyado y mimado continuamente, permitiendo que este trabajo sea una realidad, mi más sincero agradecimiento a todos vosotros.

A mi familia, en especial a mi madre, por soportarme en los malos ratos y por su constante demostración de apoyo y cariño.

Por supuesto, al Departamento de Didáctica de la Expresión Musical, Plástica y Corporal de la Universidad de Granada, en especial al área de Expresión Corporal y a todas las personas que han sido objeto de este estudio, por su desinteresada colaboración.

No quiero terminar este prólogo sin dar mis más sinceras gracias también al Dr. D. Manuel Guerra Sánchez por su interés mostrado, continuo ánimo y por sus excelentes apreciaciones y matizaciones finales, así como a mis compañeros del Departamento de Didáctica de la Expresión Musical, Plástica y Corporal de la Universidad de Zaragoza por vuestra buena predisposición y apoyo.

Muchas gracias a todos de todo corazón.

ABREVIATURAS

| | |
|-------------------------------|--|
| 5HT | Hormona serotonina |
| ACTH | Hormona adrenocorticotropa |
| ADN | Acido desoxirribonucleico |
| ADP | Adenosín difosfato |
| AK | Enzima adenilato quinasa |
| AMP | Adenosín monofosfato |
| ATP | Adenosín trifosfato |
| ARN | Acido ribonucleico |
| C | Cortisol |
| Ca | Calcio |
| CAT | Enzima catalasa |
| CoQ ₁₀ | Coenzima Q ₁₀ |
| CK | Creatín kinasa |
| CPK | Enzima creatin fosfokinasa |
| CRH | Hormona liberadora de corticotropina |
| ECG | Electrocardiograma |
| Fe | Hierro |
| FC | Frecuencia cardiaca |
| FT | Fibras rápidas |
| GH | Hormona del crecimiento |
| GOT | Enzima transaminasa glutámico oxalacética |
| GPT | Transaminasa glutámico-pirúvica |
| GPX | Enzima glutatión peroxidasa |
| GSSH | Enzima glutatión |
| H ⁺ | Hidrogeniones |
| H ₂ O ₂ | peróxido de hidrógeno |
| HSF | Factor estimulante de los hepatocitos |
| IFT- γ | Gamma interferón |
| Ig | Inmunoglobulina |
| IL-1 | Interleuquina 1 |
| IL-1ra | Receptor antagonista de la interleuquina 1 |
| IL-2 | Interleuquina 2 |
| IL-6 | Interleuquina 6 |
| IL-10 | Interleuquina 10 |
| IMP | Inosina monofosfato |
| K ⁺ | Potasio |
| LDH | Enzima lactato deshidrogenasa |
| LDL | Colesterol de baja densidad |
| LH | Hormona luteinizante |
| lpm | Latidos por minuto |
| LPS | Lipolisacáridos |
| MET | Equivalente metabólico |
| Mg | Magnesio |
| NH ₃ | Amoníaco |
| NH ₄ ⁺ | Amonio |

| | |
|-----------------------------|---|
| NK | Células natural killer |
| O ₂ ⁻ | Anión superóxido |
| OH | Radical hidroxilo |
| ON | Radical nitroxi |
| PC | Fosfocreatina |
| PD | Phlebodium decumanum |
| Pi | Fósforo inorgánico |
| PRL | Hormona prolactina |
| RL | Radical libre |
| ROS | Especies reactivas de oxígeno |
| SEE | Síndrome de sobreentrenamiento |
| SIDA | Síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| SOD | Enzima superóxido dismutasa |
| ST | Fibras lentas |
| TNF α | Factor de necrosis tumoral |
| TNFRs | Receptor soluble del factor de necrosis tumoral |
| TL | Testosterona libre |
| TSH | Hormona tirotropina |
| Uan | Umbral anaeróbico |
| UI | Unidades internacionales |
| VitC | Vitamina C |
| VitE | Vitamina E |
| VO ₂ | Consumo de oxígeno |
| VO ₂ máx | Consumo máximo de oxígeno |
| Zn | Cinc |

ÍNDICE

| | <u>Página</u> |
|--|---------------|
| RESUMEN | 13 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 16 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 24 |
| 2.1. EL MOVIMIENTO COMO ADAPTACIÓN EVOLUTIVA DEL SER HUMANO | 24 |
| 2.2. EFECTOS GENERALES Y RIESGOS POTENCIALES DEL EJERCICIO FÍSICO ... | 26 |
| 2.3. MECANISMOS DE FATIGA Y SOBREENTRENAMIENTO | 37 |
| 2.3.1. LA FATIGA..... | 37 |
| 2.3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE FATIGA..... | 40 |
| 2.3.2.1. Tipos de fatiga según el punto de origen..... | 41 |
| 2.3.2.2. Tipos de fatiga en función de la frecuencia de estimulación..... | 45 |
| 2.3.2.3. Tipos de fatiga según el tiempo de aparición..... | 45 |
| 2.3.2.4. Tipos de fatiga según el ejercicio físico..... | 46 |
| 2.3.3. ETIOLOGÍA DE LA FATIGA: MECANISMOS CAUSANTES DE LA APARICIÓN DE LA FATIGA MUSCULAR..... | 48 |
| 2.3.3.1. Alteraciones en el suplemento de energía..... | 49 |
| 2.3.3.2. Acumulación de metabolitos..... | 53 |
| 2.3.3.3. Alteraciones hidroelectrolíticas y minerales..... | 56 |
| 2.3.3.4. Alteraciones en la captación de aminoácidos..... | 59 |
| 2.3.3.5. Factores neuroendocrinos..... | 59 |
| 2.3.4. INDICADORES DE LA FATIGA MUSCULAR..... | 59 |
| 2.3.4.1. Marcadores biológicos..... | 61 |
| 2.3.4.2. Marcadores físicos..... | 68 |
| 2.3.4.3. Marcadores psicológicos..... | 69 |

| | |
|---|------------|
| 2.3.5. DAÑO MECÁNICO Y MUSCULAR..... | 69 |
| 2.3.6. EL SOBREENTRENAMIENTO..... | 70 |
| 2.3.6.1. Conceptos generales..... | 70 |
| 2.3.6.2. Sobreentrenamiento: definición y conceptualización..... | 73 |
| 2.3.6.3. Sobreentrenamiento a corto plazo..... | 75 |
| 2.3.6.4. Síndrome de sobreentrenamiento..... | 76 |
| 2.3.6.5. Patogénesis y síntomas del sobreentrenamiento..... | 78 |
| 2.4. EJERCICIO FÍSICO Y SISTEMA INMUNOLÓGICO..... | 81 |
| 2.4.1. EFECTOS DEL EJERCICIO FISICO SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO..... | 82 |
| 2.4.2. SISTEMA INMUNOLÓGICO Y RADICALES LIBRES DE OXÍGENO..... | 84 |
| 2.4.3. RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y EL SISTEMA NEUROENDOCRINO..... | 85 |
| 2.4.4. RELACIÓN DE LA FATIGA MUSCULAR CON LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA AL EJERCICIO FÍSICO..... | 88 |
| 2.5. MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA FATIGA Y EL SÍNDROME DE SOBREENTRENAMIENTO..... | 90 |
| 2.5.1. AYUDAS ERGOGÉNICAS..... | 90 |
| 2.5.1.1. Introducción y concepto..... | 90 |
| 2.5.1.2. Clasificación y tipos de ayudas ergogénicas..... | 92 |
| 2.5.2. ANTIOXIDANTES..... | 101 |
| 2.5.3. INMUNOMODULADORES..... | 104 |
| 2.6. EFECTO INMUNOMODULADOR DEL PHLEBODIUM DECUMANUM..... | 109 |
| 2.6.1. DEFINICIÓN..... | 109 |
| 2.6.2. FARMACOGNOSIA: COMPONENTES MOLECULARES..... | 111 |
| 2.6.3. FORMULACIONES A BASE DE PHLEBODIUM DECUMANUM..... | 111 |
| 2.6.4. EFECTOS OBSERVADOS..... | 113 |
| 2.6.5. MECANISMOS DE ACCIÓN..... | 114 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 3. | OBJETIVOS E HIPÓTESIS | 120 |
| 3.1. | OBJETIVOS | 120 |
| 3.2. | HIPÓTESIS | 121 |
| 4. | METODOLOGÍA | 123 |
| 4.1. | MATERIAL Y MÉTODOS | 123 |
| 4.1.1. | POBLACIÓN DE ESTUDIO..... | 123 |
| 4.1.2. | DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 124 |
| 4.1.2.1. | Fases del estudio..... | 126 |
| 4.1.3. | VARIABLES..... | 131 |
| 4.1.3.1. | Variable independiente experimental..... | 131 |
| 4.1.3.2. | Variables dependientes..... | 132 |
| 4.1.4. | INSTRUMENTOS UTILIZADOS Y PROTOCOLOS..... | 133 |
| 5. | RESULTADOS | 138 |
| 5.1. | RESULTADOS DE COMPARACIONES INTERGRUPO EXPLY (A) VERSUS PLACEBO (B) | 140 |
| 5.1.1. | PRETEST..... | 140 |
| 5.1.2. | POSTEST..... | 142 |
| 5.1.2.1. | Variables asociadas al rendimiento..... | 143 |
| 5.1.2.2. | Variables asociadas a los procesos inflamatorios y oxidativos..... | 145 |
| 5.2. | RESULTADOS DE COMPARACIONES INTRAGRUPO: GRUPO PLACEBO (B) T₀ VERSUS T₁ | 149 |
| 5.3. | RESULTADOS DE COMPARACIONES INTRAGRUPO GRUPO EXPLY (A) T₀ VERSUS T₁ | 151 |
| 5.3.1. | Variables asociadas al rendimiento..... | 151 |
| 5.3.2. | Variables asociadas a los procesos inflamatorios y oxidativos..... | 153 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 6. | DISCUSIÓN | 156 |
| 6.1. | COMPORTAMIENTO OBSERVADO SOBRE EL RENDIMIENTO | 157 |
| 6.2. | COMPORTAMIENTO OBSERVADO SOBRE LOS PROCESOS OXIDATIVOS E INFLAMATORIOS | 158 |
| | 6.2.1. COMPORTAMIENTO DE LOS ANTIOXIDANTES..... | 160 |
| | 6.2.2. COMPORTAMIENTO FRENTE A LOS PROCESOS INFLAMATORIOS..... | 163 |
| 7. | CONCLUSIONES | 171 |
| 8. | PERSPECTIVAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN | 173 |
| 9. | BIBLIOGRAFÍA | 175 |
| 10. | ANEXOS | 215 |
| I. | Índice de figuras..... | 216 |
| II. | Índice de tablas..... | 218 |
| III. | Anamnesis y planilla de observaciones..... | 219 |
| IV. | Planilla de cineantropometría y exploración general del aparato locomotor..... | 221 |
| V. | Sistema de registro del protocolo en cicloergómetro..... | 223 |
| VI. | Autorización para la prueba de esfuerzo máxima..... | 224 |
| VII. | Hemograma y bioquímica..... | 225 |
| VIII. | Consentimiento informado..... | 226 |
| IX. | Escala de Borg..... | 227 |

RESUMEN

Son ampliamente conocidas las múltiples ventajas que proporciona la práctica de ejercicio físico sobre el organismo, no obstante, hay numerosas evidencias acerca de que la producción de radicales libres se halla aumentada durante su realización, sobre todo a intensidades elevadas y en cuadros de fatiga aguda, produciéndose daño oxidativo en diversos tejidos, dañando cualquier parte de cualquier célula del cuerpo, y peor aún, atacando a los genes que hay dentro de cada célula.

Los radicales libres, pueden activar toda una serie de reacciones en cadena, capaces de dañar fibras de colágeno, membranas celulares, estructuras nucleares, etc., originando, ampliando o perpetuando una respuesta inflamatoria y daño de la célula muscular, que además de condicionar cambios histológicos, desencadena un deterioro del funcionamiento de las fibras musculares.

Esta inflamación responde a microtraumatismos musculares, y participa en los procesos de reparación, hipertrofia y angiogénesis muscular secundarios al ejercicio. No obstante, la repetición de reacciones inflamatorias intensas, provocada por cargas diarias excesivas de entrenamiento, puede inducir una afectación inflamatoria local recurrente, sintetizándose una gran cantidad de factores inflamatorios, entre los que se incluyen las citoquinas (interleuquina 1, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa), responsables de dolores musculares importantes, y repercutiendo profundamente sobre la capacidad de respuesta inmunológica del deportista, condicionando, en definitiva, su rendimiento físico.

Partiendo de estas premisas, es fácil comprender la importancia de disponer de unos mecanismos antioxidantes adecuados, que mantengan el equilibrio oxidante/antioxidante para el correcto funcionamiento del sistema inmunológico y, consecuentemente, para el organismo en general, evitando así los efectos del estrés oxidativo de la agresión que supone el propio ejercicio físico, sobre todo, cuando es intenso.

El EXPLY es un compuesto que se hace del rizoma pulverizado del helecho *Phlebodium Decumanum* con propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras que podría ejercer cierta protección frente a los efectos nocivos secundarios a la práctica física anteriormente enumerados.

El objetivo de esta investigación ha sido conocer la acción del EXPLY como medio para prevenir y ayudar a la recuperación de la inflamación y daño tisular originado por el estrés debido al ejercicio intenso y mantenido, sobre todo en deportistas que entrenan y compiten de forma aguda y continuada a lo largo de la temporada deportiva

De una muestra de 17 sujetos, 10 recibieron en su dieta un suplemento de EXPLY durante 28 días, mientras se sometieron a un programa de entrenamiento físico seis días en semana. El resto de la muestra consumió cápsulas idénticas con la misma frecuencia pero que contenían un placebo. Se trata de un estudio doble ciego.

Antes y después del tratamiento se recogieron muestras sanguíneas de parámetros bioquímicos (glucosa, urea, ac. úrico, creatinina, triglicéridos, colesterol LDL y HDL, bilirrubina, proteínas totales, GOT, GPT, electrolitos, hierro, CPK, LDH, IL-6, TNFr_{II}), parámetros antioxidantes (alfa-tocoferol y CoQ₁₀), además, se realizó una prueba de esfuerzo máxima en cicloergómetro y también se evaluaron parámetros de carácter fisiológico (VO_{2máx.}, lactato máximo, cociente respiratorio máximo, % tejido graso, % tejido magro, FC máxima, FC submáxima, FC recuperación minuto 1, potencia máxima, ECG) que nos serviría para controlar todo el proceso de intervención experimental.

Los resultados obtenidos de las variables analizadas muestran cambios significativos en cuanto a los parámetros oxidativos e inflamatorios. Entre el grupo control y el grupo experimental también se encontraron diferencias significativas en algunas de las variables analizadas al realizar las comparaciones en porcentajes de cambio. En las pruebas de rendimiento físico igualmente se han producido mejoras más importantes en el grupo que consumió EXPLY.

A la vista de los resultados podemos señalar que el EXPLY es un potente inmunomodulador que ejerce una acción de regulación en los niveles de citoquinas proinflamatorias-antinflamatorias protegiendo contra los efectos debidos al ejercicio prolongado.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La historia de la vida en la Tierra puede ser única en toda la galaxia Vía Láctea. Hace 4600 millones de años la Tierra se condensó a partir de gas y polvo interestelar. En aquellos días primigenios, los relámpagos y la luz ultravioleta del Sol descomponían las moléculas simples, ricas en hidrógeno, de la atmósfera primitiva, y los fragmentos se recombinaban espontáneamente dando moléculas cada vez más complejas (1).

Hace 4000 millones de años el mundo era muy diferente, los volcanes estaban activos y expulsaban a la atmósfera una mezcla de dióxido de carbono y azufre. La ausencia de ozono y oxígeno en nuestro planeta permitieron la transmisión de energía de las radiaciones ultravioletas solares sobre compuestos orgánicos como el agua, dióxido de carbono y amonio. En esos momentos las cianobacterias poblaban todo el planeta, utilizaban la energía del Sol y la combinaban con los gases de la atmósfera, proporcionándoles energía suficiente para procurarse su alimento y realizar la fotosíntesis. Estos procesos dieron origen a la vida y están claramente datados hace más de 3.500 millones de años (2).

Una vez aparecidos los primeros microorganismos en las aguas de los océanos primitivos, éstos utilizaron como vía de producción de energía la fermentación anaeróbica o glucólisis, considerada así como la vía más antigua de extracción de energía en nuestro planeta. Los organismos más primitivos descomponían el agua mediante fotosíntesis, en cuyo proceso liberaban de forma progresiva un nuevo gas a la atmósfera, el oxígeno. Este hecho se puede comprobar hoy día mediante el estudio de las rocas denominadas estromatolitos (3).

El nivel de oxígeno en la atmósfera fue aumentando lenta y progresivamente, convirtiéndose para la vida primitiva en un elemento extremadamente peligroso debido a su alta reactividad. Probablemente se necesitaron más de 2000 millones de años para que se creara una atmósfera en la que una quinta parte de las moléculas fueran de oxígeno (2)(4). Hace 2500 millones de años el oxígeno habría matado la mayor parte de la vida con la que entraba en contacto, pero una bacteria, encontró la forma de aprovechar el poder de este gas, la mitocondria (5).

Cada mitocondria se transformó en una central energética en miniatura, y lo que ocurrió después fue uno de los pasos más importantes en la historia de la vida de este planeta: dos de las muchas células independientes que existían, se unieron y la mitocondria pasó a formar parte de un complejo celular. Esta pluricelularidad precisó en su evolución del desarrollo de nuevas vías de resíntesis del ATP celular, desarrollándose las vías aeróbicas como adaptación más evidente al medioambiente, dada la abundancia de oxígeno en la atmósfera (6). La vida se transformó para siempre, se estaba llevado a cabo un cambio asombroso en el medio ambiente de la Tierra, la transición a una atmósfera oxidante. Las plantas verdes generaban oxígeno molecular. Los océanos estaban ya repletos de plantas verdes sencillas, y el oxígeno se estaba convirtiendo en un componente importante de la atmósfera de la Tierra (1).

La evolución conllevó la aparición de nuevos mecanismos de producción y transporte de energía necesaria a nivel celular y la creación de un medio acuoso interno como adaptación de la pluricelularidad (7). De este modo, los seres vivos en su evolución fueron modificando su morfología y funcionalidad como medio de adaptación al medio para sobrevivir (4). En cualquier caso, una de las adaptaciones más importantes fue la de la utilización del oxígeno como fuente de energía, tan abundante y disponible en aquel medio, y además el desarrollo de medios de protección frente a los daños derivados de dichos procesos (6). El aumento del consumo de oxígeno en los diferentes organismos hizo que solamente sobrevivieran aquellos que también desarrollaron mecanismos de protección frente al aumento de la producción de especies reactivas derivadas del oxígeno (8).

El siguiente paso en la evolución de los seres multicelulares supuso la adición de la capacidad de desplazamiento, debido a la necesidad de procurarse nuevas fuentes de alimento (8). Dicho desarrollo supuso la aparición de un sistema músculo-esquelético de locomoción, impulsado con la energía producida por las mitocondrias, e íntimamente relacionado con el resto de sistemas para cubrir sus nuevos requerimientos (6)(8). Ahora bien, cuanto más rápido nos movemos más oxígeno necesitamos y más radicales libres (RL) producimos, y a más RL mayor deterioro. De este modo todos los sistemas tuvieron que adaptarse a sus nuevas exigencias, junto al desarrollo de defensas contra esos RL o no habríamos sobrevivido. Estamos hablando de las defensas antioxidantes frente a la acción potencialmente dañina del oxígeno y la producción de RL durante su metabolización. El cuerpo fabrica sus propios antioxidantes naturales, esas moléculas flotan dentro de cada

célula neutralizando todos los RL que encuentran, no obstante, algunos RL evitan la captura provocando un enorme desgaste celular (5).

La utilización del oxígeno en diferentes reacciones metabólicas da lugar a la producción de moléculas muy reactivas (RL) debido a la presencia de un electrón desapareado en la última capa que le hace reaccionar muy fácilmente con distintas moléculas, lo que a nivel de las membranas reduce la capacidad de producir energía y contribuye a desarrollar los procesos de envejecimiento (9). Con la evolución se han ido desarrollando mecanismos paralelos de defensa antioxidante para protegerse de esos RL, así como mecanismos reparadores que prevengan la acumulación de las moléculas dañadas oxidativamente (10)(11).

Por definición, los RL son cualquier especie química capaz de existir de forma independiente y con uno o más electrones desapareados (12), pudiendo formarse por la pérdida o por la ganancia de un electrón (13). En el primer caso se trata de una oxidación y en el segundo, de una reducción. También se forman radicales cuando se rompe la unión covalente entre dos átomos, de modo que los dos electrones que son compartidos por la unión se separan, y queda uno en cada átomo (13)(14). El electrón, en más o en menos, desestabiliza al átomo, ya que aumenta su contenido energético y lo torna muy reactivo.

Una característica de la reacción de los RL con moléculas no radicales es que normalmente se comportan como reacciones en cadena: un radical produce otro. Como su tendencia espontánea es volver al estado de menor energía, cediendo o recibiendo electrones, cualquier molécula que se encuentre en su vecindad inmediata se verá afectada y se transformará, a su vez, en un RL, lo que desata una reacción en cadena (13)(14)(15). Sólo cuando dos radicales se unen desaparecen como tales (12). Los RL más abundantes y de mayor importancia biológica son los del oxígeno.

Los RL son extremadamente inestables y de corta vida. Uno de los RL que se produce normalmente en los seres vivos es el anión superóxido (O_2^-) denominado radical superóxido, que consiste en una molécula de oxígeno que ha adquirido un electrón adicional (13). Este radical libre es uno de los productos finales de la respiración celular, la cual tiene lugar en las mitocondrias (16).

Cuando tales especies activas se producen en la membrana celular, predomina la reacción en cadena de la lipoperoxidación, proceso por el cual se oxidan, o sea, ceden sus electrones a las moléculas de ácidos grasos, principales componentes de las membranas celulares, con el consecuente daño a éstas. En determinadas circunstancias, la producción de RL puede aumentar en forma descontrolada, situación conocida como estrés oxidativo (17).

El equilibrio entre los sistemas de producción de RL y los de defensa antioxidante da lugar a lo que se conoce como balance oxidativo, cuando éste se inclina por cualquier motivo hacia la producción de RL, tiene lugar ese daño o estrés oxidativo (12)(18). El término estrés oxidativo ha sido acuñado para referirse a las situaciones fisiológicas y fisiopatológicas que suponen un aumento en la carga de RL del oxígeno (19).

Cuando los RL se producen en exceso, cualquier estructura celular puede ser atacada por ellos, produciéndose daños a nivel proteico, de carbohidratos, lípidos y en el Ácido Desoxirribonucleico (ADN). Para evitar el daño provocado por la producción aumentada de RL, el organismo dispone de un sistema de defensa antioxidante que funciona a varios niveles: prevención, intervención directa, reparación y adaptación (12)(18). Normalmente, el daño celular que pueden producir estas especies reactivas del oxígeno, es controlado por los antioxidantes enzimáticos y compuestos no proteicos (15). Pero la protección que confieren estas sustancias y enzimas es limitada y puede ser sobrepasada por diversas situaciones que generan estrés oxidativo, como son: el aumento de la concentración de oxígeno, los efectos de compuestos exógenos, estados inflamatorios, la activación de enzimas productoras de RL y la presencia de peroxinitritos (17).

Son muchos los autores que hablan sobre la hipótesis de la sobregeneración de RL en mitocondrias musculares cuando el nivel de consumo de oxígeno aumenta de forma notable (20), como así ocurre durante el ejercicio, pudiendo aumentar entre 10 y 40 veces con respecto a su estado de reposo (21). Así, las posibilidades de lesión celular causada por el estrés oxidativo son elevadas, a no ser que se consiga una gran efectividad del sistema antioxidante (17)(22).

Los RL que se producen durante un esfuerzo físico son especies químicas altamente reactivas, que generan reacciones descontroladas que resultan del entrecruzamiento de las cadenas del ADN, proteínas y lípidos en la misma molécula o entre moléculas. También pueden provocar daños oxidativos que pueden observarse no sólo en el músculo sino

también en el hígado y en importantes biomoléculas, acelerando el envejecimiento y las enfermedades que lo acompañan (23).

Su acción también se ejerce sobre los leucocitos favoreciendo su activación anómala. Todo ello, origina un daño muscular acompañado de la infiltración inflamatoria, que conduce a una disminución de la función de las fibras así como a su sufrimiento con la liberación de enzimas musculares, con cambios histológicos evidentes (22). Como consecuencia del estado inflamatorio como respuesta a la lesión inicial causada por el oxígeno en el ejercicio, se estimula la migración de células polimorfonucleares para eliminar agentes patógenos mediante la producción de O_2^- y de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) propagando el daño inicial y pudiendo dañar el propio organismo (17).

Nuestro organismo, a lo largo de su evolución, ha desarrollado mecanismos antioxidantes de defensa a varios niveles, bajo la forma de enzimas y compuestos. Sin embargo, durante la actividad física, aún en individuos entrenados, es previsible una importante producción de RL y, por lo tanto, un mayor requerimiento de mecanismos de resguardo (16). Algunas defensas antioxidantes se adecuan con el entrenamiento y en presencia de una dieta apropiada, pero pueden ser superadas cuando se excede el nivel de ejercicio al cual se han adaptado (17)(22)(23).

Son ampliamente conocidas las múltiples ventajas que proporciona la práctica de ejercicio físico sobre el organismo, no obstante, hay numerosas evidencias acerca de que la producción de RL se halla aumentada durante su realización, sobre todo a intensidades elevadas y en cuadros de fatiga aguda, produciéndose daño oxidativo en músculo, hígado, corazón, sangre y posiblemente otros tejidos (24)(25)(26)(27), dañando cualquier parte de cualquier célula del cuerpo, y peor aún, atacando a los genes que hay dentro de cada célula.

Con los conocimientos que se tienen hoy día, a partir de las evidencias experimentales, solamente es posible afirmar que al daño celular inducido por el ejercicio, contribuyen elementos de muy diversa naturaleza. Aunque son muchos los estudios que han otorgado a la producción de RL, y al estrés oxidativo consecuente, un papel prioritario en este tipo de alteraciones, también se sabe que cada uno de los factores mencionados, es capaz de provocar por sí mismo lesiones ultraestructurales celulares, generando, simultáneamente, una situación óptima para la participación simultánea del resto de los agentes lesivos.

Existen datos científicos consistentes, que muestran que el incremento significativo de la demandas de oxígeno que supone la actividad física, sobre todo si es intensa y continuada, es responsable de un ascenso paralelo en la formación de RL derivados del oxígeno (hasta tres veces su valor de reposo), considerándose éste uno de los principales mecanismos iniciadores y/o amplificadores del daño muscular asociado al ejercicio.

Como se ha citado anteriormente, los RL son moléculas inestables con electrones desapareados en sus órbitas más externas. Estas partículas, altamente reactivas, pueden activar toda una serie de reacciones en cadena, capaces de dañar fibras de colágeno, membranas celulares, estructuras nucleares, etc. También promueven la permeabilidad vascular y activan a una gran cantidad de sustancias que atraen a los neutrófilos, lo que desencadena la infiltración por los mismos en el músculo esquelético, originando, ampliando o perpetuando una respuesta inflamatoria y daño de la célula muscular, que además de condicionar cambios histológicos, desencadena un deterioro del funcionamiento de las fibras musculares.

Esta inflamación responde a microtraumatismos musculares, y participa en los procesos de reparación, hipertrofia y angiogénesis muscular secundarios al ejercicio. Por tanto, la inflamación, puede considerarse un proceso esencial en la adaptación del músculo al ejercicio. No obstante, la repetición de reacciones inflamatorias intensas, provocada por cargas diarias excesivas de entrenamiento, puede inducir una afectación inflamatoria local recurrente, responsable de dolores musculares importantes, y repercutiendo profundamente sobre la capacidad de respuesta inmunológica del deportista, condicionando consecuentemente, su rendimiento físico.

Los acontecimientos más precoces, suelen ir dirigidos hacia el reclutamiento local de leucocitos. Las primeras células en infiltrar la lesión son los neutrófilos, seguidos de los monocitos y macrófagos, que sintetizan una gran cantidad de factores inflamatorios, entre los que se incluyen las citoquinas siguientes: interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Partiendo de estas premisas, es fácil comprender la importancia de disponer de unos mecanismos antioxidantes adecuados, capaces de proteger eficazmente al organismo de la agresión que supone el propio ejercicio físico, sobre todo, cuando es intenso.

Consideramos que la instauración de medidas terapéuticas con inmunomoduladores puede prevenir y ayudar a la recuperación de la inflamación y daño tisular originado por el estrés debido al ejercicio intenso y mantenido, sobre todo en deportistas que entrenan y compiten de forma aguda y continuada a lo largo de la temporada deportiva.

Teniendo en cuenta lo anteriormente indicado sobre la importancia de mantener el equilibrio oxidante/antioxidante para el funcionamiento del sistema inmunológico y, consecuentemente, para el organismo en general, el evitar los efectos del estrés oxidativo, y dado que los antioxidantes son necesarios y se utilizan para llevar a cabo una adecuada función inmunitaria se ha iniciado este estudio encaminado a comprobar, entre otros, el posible efecto beneficioso de la suplementación con EXPLY para las células defensivas como posible antioxidante exógeno e inmunomodulador.

Los argumentos anteriormente expuestos, justifican la necesidad de desarrollar nuevos estudios que permitan clarificar los mecanismos biológicos de acción del EXPLY, y que respalden desde el punto de vista científico, sus indicaciones de uso, basándonos en su eficacia sobre la mejora del rendimiento deportivo.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2. MARCO TEORICO

2.1. EL MOVIMIENTO COMO ADAPTACIÓN EVOLUTIVA DEL SER HUMANO

Los primeros pobladores del planeta fueron microorganismos que utilizaban como vía de producción de energía la fermentación anaeróbica o glucólisis. Posteriormente, el siguiente paso en la evolución supuso la aparición de la pluricelularidad de los seres vivos, provocando un desarrollo de órganos y sistemas que les permitieran mantener las mismas condiciones celulares, que aquellas en las que se desarrollaron los organismos unicelulares, a través de un medio acuoso en el que el aporte de nutrientes fuera el adecuado para la demanda energética de un ser con millones de células y en un medio ambiente hostil, con un marcado carácter oxidativo (3).

Una vez desarrolladas las vías metabólicas para producir energía, los seres vivos fueron evolucionando para conseguir mantener el aporte de fuentes energéticas a dichas vías. Para ello, fue necesario desarrollar un sistema de desplazamiento y locomoción con el fin de obtener alimentos y huir de los depredadores (8). Conjuntamente al desarrollo del aparato locomotor se desarrollaron otros sistemas y aparatos para asegurar una óptima ingesta, difusión, transporte y metabolización de los nutrientes y del oxígeno. Pero todos ellos relacionados con el desarrollo de los sistemas de locomoción. Esto nos hace pensar que el movimiento no es una capacidad secundaria y aislada del ser humano, sino que su funcionalidad se encuentra íntimamente unida al funcionamiento del resto de órganos (16).

La mayoría de los órganos se fueron modificando para adaptarse al nuevo estímulo que suponía el movimiento (aumento del consumo de oxígeno - VO_2 -, aumento de la producción de RL, aumento del gasto cardíaco y de las demandas circulatorias, etc.) con su objetivo final, la supervivencia. Así, el estímulo necesario para el buen funcionamiento de cada órgano está relacionado, desde un punto de vista filogenético, directamente con el aumento de sus demandas funcionales debidas al movimiento (7).

En definitiva, el sistema locomotor evolucionó según fueron surgiendo nuevos estímulos relacionados especialmente con la necesidad de huir de los depredadores. La evolución de la especie humana se ha desarrollado en torno a un principio esencial: la necesidad de movimiento. Dicho proceso no es tan sólo una posibilidad que pueda ser utilizado o no, sino que la funcionalidad del resto de órganos está diseñada para responder ante el estímulo que supone el cuerpo en movimiento. Por ello, los mecanismos antioxidantes y el funcionamiento del sistema inmunológico, entre otros, alcanzan su plenitud funcional ante el estímulo del ejercicio físico, ya que éste determina diferentes adaptaciones orgánicas (7).

2.2. EFECTOS GENERALES Y RIESGOS POTENCIALES DEL EJERCICIO FÍSICO

La actividad física es inherente al ser humano, el hombre, desde la prehistoria, siempre ha tenido la necesidad de movimiento. La deambulación fue durante miles de años el principal sistema de transporte del hombre. De hecho, la bipedestación ha sido considerada como una de las grandes ventajas evolutivas de los homínidos y se calcula que el *austrolopitecus* caminaba desde hace unos 4.4 millones de años. Desde entonces, paulatinamente el hombre ha cambiado su estilo de vida y con ello su nivel de actividad física.

Las evidencias científicas acumuladas durante las últimas décadas demuestran que la práctica de ejercicio físico es beneficiosa para la salud. La idea de identificar el ejercicio y el deporte como un medio de mejora de la salud está suficientemente aceptada, no sólo por la población en general, sino también por la comunidad científica ante la gran cantidad de investigaciones y estudios que se han realizado en este sentido, con resultados que defienden o demuestran esta hipótesis (28).

El ejercicio físico se ha asociado a la prevención y al control de muchas de las patologías crónicas más prevalentes en el mundo occidental. El principal mecanismo subyacente a este proceso es la estimulación de distintos órganos y sistemas por la acción del ejercicio regular. Los beneficios de un entrenamiento de sobrecarga aeróbico mejoran de manera significativa el transporte y la utilización de oxígeno (29), un claro ejemplo de este hecho lo encontramos en las mitocondrias del músculo esquelético entrenado, mostrando una capacidad mucho mayor para generar adenosín trifosfato (ATP) aeróbicamente mediante la fosforilación oxidativa (30). Igualmente, se observa un aumento tanto del número como del tamaño de las mitocondrias y una potencial duplicación del nivel de las enzimas del sistema aeróbico (31). Además, el contenido de mioglobina de los músculos esqueléticos en animales aumenta en un 80% (32), y se observa un aumento en la capacidad del músculo entrenado para movilizar y oxidar las grasas (33), como también de oxidar los carbohidratos (34), determinando además, adaptaciones metabólicas en los diferentes tipos de fibras musculares (35), y una hipertrofia selectiva de diferentes fibras musculares a causa de un entrenamiento específico de sobrecarga (36).

Esta respuesta adaptativa e intermediaria al esfuerzo va a depender del tipo de ejercicio, de su intensidad, de su duración y frecuencia, como también estará condicionada por la función del miocardio, el estado de vascularización periférica, la edad de los sujetos, el sexo y, sobre todo, por su nivel de entrenamiento (37). Aunque existen diferencias por edad y género como respuesta a la actividad física, los datos acumulados indican que la mayoría de los efectos pueden observarse en los dos sexos y en una amplia gama de edades (38).

Tanto la intensidad, la duración, como la frecuencia del ejercicio son factores importantes a la hora de dosificar el entrenamiento (39). Está demostrado que, combinando adecuadamente estas variables, pueden conseguirse mejoras cardiorrespiratorias por medio de un programa físico realizado a intensidades de entre el 50% y el 85% del consumo máximo de oxígeno ($VO_{2m\acute{a}x.}$), con una frecuencia de dos a cinco veces por semana y una duración de 15 a 60 min. (40). Actualmente, los estudios demuestran que las actividades de intensidad moderada generan beneficios considerables para la salud.

El American College of Sports Medicine (41), define, desde el punto de vista fisiológico, que dichas actividades deben conllevar un gasto de energía entre 3 y 6 MET o de 4 a 7 kcal/min. La recomendación actual de una actividad física para la salud definida por otros organismos especializados de los Estados Unidos como, CDCP & ACSP U.S., Surgeon General, consiste en la acumulación diaria de 30 minutos o más de actividad física de intensidad moderada. Asimismo, se ha propuesto una definición semejante en el Reino Unido (42). Esta breve recomendación constituye un mensaje de salud para las personas sedentarias, y se basa en gran medida en la tradición y la prioridad concedida a los beneficios cardiovasculares de la actividad física.

Así, el entrenamiento de resistencia hace que se reduzca la frecuencia cardíaca submáxima para una carga de trabajo dada, al igual que la resistencia cardiovascular periférica y la extracción de oxígeno en el músculo, incrementando la capacidad máxima de trabajo, lo cual contribuye a mejorar el $VO_{2m\acute{a}x.}$ (43), que se produce en función del incremento del gasto cardíaco máximo y del aumento de la diferencia arteriovenosa en la concentración de oxígeno (44). Aparte de los numerosos beneficios que se logran con el ejercicio de tipo músculo-esquelético, cardiocirculatorio, respiratorio y neuro-hormonales, entre otros, también se siguen otras consecuencias de compleja significación, como la

facilitación de la función inmunológica y la mayor resistencia de los deportistas a las infecciones (45).

En cualquier caso, si el programa de entrenamiento no está correctamente orientado según las diferencias individuales y las variables de sobrecarga aeróbica, podría provocar una carga excesiva que aumentará el riesgo de padecer manifestaciones adversas, tanto desde el punto de vista patofisiológico como psicosomático, comprometiendo la salud del deportista (46). En general, el ejercicio intenso, induce respuestas inflamatorias transitorias en los músculos ejercitados más intensamente, participando en los procesos de reparación muscular, sin embargo, la repetición de reacciones inflamatorias intensas, provocadas por cargas diarias excesivas de entrenamiento, puede provocar una afectación inflamatoria local de carácter crónico o recurrente que produce dolores musculares y disminución del rendimiento físico.

Puesto que la intensidad de la respuesta inflamatoria local es proporcional al daño muscular provocado por el ejercicio, las cargas excesivas que provocan daño muscular, elevan la intensidad de la inflamación hasta un grado en el que puede tener repercusiones sistémicas sobre el organismo del deportista. Esta afectación sistémica se traduce en forma de respuesta de fase aguda a la inflamación, que cuando es intensa y mantenida a lo largo del tiempo, altera la capacidad inmunológica del deportista y puede conducir a situaciones de inmunosupresión, aumentando su susceptibilidad a infecciones, y poniendo en riesgo su salud (47).

En definitiva, existe una mínima diferencia entre entrenar lo justo para conseguir una excelente preparación acompañada de un buen estado de salud, y realizar una preparación excesiva, que pueda provocar lesiones y desencadenar respuestas en distintos órganos que pudieran situar al sujeto en un mayor riesgo de fatiga crónica y de entrar en un síndrome de sobreentrenamiento (48).

El efecto adverso más común de la actividad física competitiva y no competitiva en la población, consiste en el padecimiento de lesiones agudas, por repetición, y de accidentes cardiovasculares, en especial el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita (49)(50). El peligro aumenta al elevar la intensidad de la actividad y es mucho mayor en personas que no están acostumbradas al ejercicio que en las ya habituadas (51)(31)(40).

La práctica de ejercicio físico indiscriminada, descontrolada, sin programación ni orientación por personas cualificadas, puede llegar a ser tanto o más perjudicial que la propia inactividad. El exceso de ejercicio físico, o la práctica con cargas e intensidades de trabajo excesivas y no adaptadas ni controladas de modo personalizado, aumentan el riesgo de producir cualquier tipo de lesión, con las consiguientes consecuencias nocivas para la salud del sujeto (52). El peligro siempre aumenta al incrementar la intensidad del estímulo físico, sobre todo en personas que no entrenan habitualmente, siendo especialmente peligrosos aquellos esfuerzos que superan la intensidad del umbral anaeróbico. Los esfuerzos físicos cuyas intensidades superan la del umbral anaeróbico, provocan respuestas orgánicas que aumentan los riesgos de sufrir un accidente traumatológico e incluso coronario, al desencadenar entre otros, una sobrestimulación simpática, un incremento del daño oxidativo y una disfunción inmunológica, relacionados con el incremento de la producción de RL (53)(54).

Las consecuencias de la práctica física mal realizada pueden afectar a distintos sistemas y órganos. Así, se puede establecer que la falta de control de las cargas de trabajo conduce a largo plazo a la fatiga crónica, con repercusiones sobre múltiples órganos. La práctica de ejercicio a intensidades elevadas provoca daño tisular, debido en gran medida a microtraumas repetitivos y al aumento en la producción de RL como consecuencia del incremento del consumo de oxígeno (55), provocando un verdadero estado inflamatorio, con aumento de producción de los neutrófilos e incluso de citoquinas proinflamatorias como la Interleuquina-1 (IL-1), Interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (53)(56)(57). Dicha respuesta, junto con el aumento de catecolaminas y de cortisol, produce daños catabólicos musculares e incluso miocárdicos, que aumentan el riesgo de sufrir accidentes coronarios.

Estos procesos provocan daño oxidativo celular dada la incapacidad de adaptación de los mecanismos antioxidantes fisiológicos, especialmente cuando las intensidades de esfuerzo superan las del umbral anaeróbico. El daño oxidativo tiene especial repercusión sobre la producción de energía y los mecanismos de reparación tisular, debidos al daño peroxidativo de la membrana y del ADN mitocondriales (55).

Cuando estos procesos se perpetúan dan lugar a un verdadero proceso inflamatorio crónico, con repercusiones no sólo a nivel del músculo esquelético, sino también a otros niveles como el neuroendocrino, el miocárdico y el inmunológico (55).

Varios estudios en los últimos años han demostrado alteraciones inmunológicas provocadas por el sobreesfuerzo (58)(59)(56). Estos efectos se han observado especialmente tras realizar ejercicios de contracciones musculares excéntricas, que provocan mayor daño (60)(57), tal y como se observa en las micrografías electrónicas que muestran una desorganización de las proteínas contráctiles dentro de las fibras, que refleja un incremento en la circulación de las enzimas miocelulares, lesión de la estructura interna de sus células y desarrollo de una marcada respuesta inflamatoria (61).

El aumento en la producción de $TNF\alpha$, junto con el aumento del estrés oxidativo y otros factores, tienen un efecto cardiodepresor, e incluso potenciador de los fenómenos de apoptosis en las células miocárdicas (62), pudiendo provocar enfermedades coronarias al aumentar el riesgo de rotura de la placa ateromatósica y de padecer un evento coronario agudo, principal causa de muerte súbita durante la práctica del ejercicio físico en los mayores de 35 años (63).

La depresión del sistema inmunológico, producida por una leucocitosis en función del grado de estrés (físico y psicológico) experimentado por el individuo, junto con el incremento del estrés oxidativo, forman parte del síndrome de sobreentrenamiento, existiendo una relación directa con la patogenia de las lesiones musculares y un estado de inflamación sistémica (64). Así, al desencadenar en su inicio alteraciones hormonales, metabólicas y neuropsicológicas (65), reflejadas en una disminución de la capacidad de resistencia y de rendimiento, la alteración del sistema inmunológico queda establecida como uno de los factores más claramente implicados en los mecanismos de la fatiga muscular, dependientes del tipo, intensidad y duración del ejercicio (66).

Esta respuesta implica a los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico de la siguiente forma (67):

- a) El componente nervioso incluye la inervación simpática de la corteza suprarrenal y los ganglios.
- b) El componente endocrino debido a la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y a las hormonas del estrés.
- c) El sistema inmunológico participa produciendo mediadores inmunológicos (citoquinas) que condicionan la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Aunque sean ampliamente conocidos los beneficios que se derivan del ejercicio físico regular sobre el sistema cardiovascular o sobre el aparato locomotor, también existe considerable evidencia de que, durante ejercicios extenuantes, o con la práctica con cargas e intensidades de trabajo excesivas y no controladas, la adaptación de los mecanismos antioxidantes pueden ser superados (68), aumentando la producción de RL que producen daño oxidativo en el tejido muscular, hígado, sangre y posiblemente en otras estructuras (69)(70)(71).

A pesar de que la formación de RL de oxígeno por las células fagocíticas, constituye un importante mecanismo de defensa frente a la infección microbiana y en la fase efectora de la respuesta inmunológica, también puede ejercer efectos nocivos sobre las distintas estirpes celulares atendiendo a su concentración, localización y presencia de sistemas de control (72).

En el metabolismo aeróbico, del 1 al 5% del oxígeno que consumimos se reduce por mecanismos mono o divalente a especies reactivas tales como el radical anión superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno respectivamente (H_2O_2). A pesar de la reactividad de las especies anteriormente mencionadas, todo parece indicar que los verdaderos efectos citotóxicos del estrés oxidativo son el resultado de otra especie mucho más reactiva y peligrosa, el radical hidroxilo (OH). Su vida media es aproximadamente de 10 segundos y manifiesta una reactividad indiscriminada, con especial afinidad por los ácidos grasos, algunos hidratos de carbono y las bases nucleotídicas del ADN (73)(74).

En la célula son muchos los procesos metabólicos capaces de producir estas especies. En condiciones normales, los RL se forman de manera limitada durante el metabolismo celular en varios sistemas: cadena de transporte de electrones mitocondrial, en el retículo endoplásmico, durante la síntesis de prostaglandinas y sistemas de la lipooxigenasas, de proteínas y de enzimas, y también por autooxidación de numerosos compuestos (75). Pero, si se producen en exceso y se liberan al medio extracelular o existe un defecto en su neutralización dan lugar a numerosos efectos nocivos al dañar todos los tipos de moléculas orgánicas (76).

Durante el ejercicio existen diversas fuentes de producción de RL. Una de ellas se debería al escape de electrones, probablemente a nivel de la ubiquinona-citocromo b, en la cadena mitocondrial de transporte de electrones con producción de anión superóxido (O_2^-)

(27)(77). Ya que durante el ejercicio el consumo total de oxígeno puede aumentar entre diez y veinte veces (78), e incluso entre 10 y 40 veces con respecto a su estado de reposo (21), siendo a nivel del músculo el flujo aún diez veces mayor (79), es razonable suponer, que el flujo y el metabolismo aumentado del oxígeno en los músculos en el ejercicio pueden dar lugar al aumento en la producción de O_2^- en la mitocondria (70).

Otro mecanismo posible es el de isquemia-reperfusión durante el ejercicio, con un elevado incremento de O_2^- tal y como se demuestra en estudios realizados en corazones de perros, ratas y conejos durante la reoxigenación tras un periodo de isquemia (80)(81)(82), presentándose también evidencias sobre la generación de RL en músculo esquelético y la presencia de daño en las membranas mitocondriales (83). El flujo sanguíneo está comprometido en diferentes órganos y tejidos al redistribuir el flujo hacia los músculos activos, con lo que dicha restricción provoca situaciones de hipoxia, que es tanto mayor cuanto más intenso es el ejercicio, y más aún si se supera la capacidad aeróbica máxima (84). Incluso el propio músculo activo puede entrar en un estado de hipoxia por insuficiente aporte energético (85). Además, la generación de RL durante un esfuerzo físico puede observarse no sólo en el músculo sino también en el hígado, donde las modificaciones mitocondriales y la señal de resonancia spin-electrónica es igual a la presente en el músculo observada por otros autores (86)(20).

Sin embargo, al finalizar la actividad intensa, todas las áreas afectadas son reoxigenadas, cumpliendo el fenómeno de isquemia-reperfusión con la conocida producción de RL que la acompaña (87)(88). Un tercer posible mecanismo de generación de RL es la autooxidación de catecolaminas, cuyos niveles suelen estar aumentados durante el esfuerzo, sobre todo en ejercicios cuya intensidad superan la del umbral anaeróbico (89). Hay evidencias acerca de que las catecolaminas pueden potencialmente generar RL en el organismo, tanto a través de su autooxidación, como a través de oxidaciones catalizadas por iones metálicos u O_2^- . La oxidación de las catecolaminas se considera uno de los mecanismos de generación de RL que da lugar a daño miocárdico durante los procesos de isquemia-reperfusión (90).

Por último, otro mecanismo se puede deber también a los procesos de hipertermia, típicos del ejercicio de alta intensidad y duración. En efecto, está demostrado que el aumento de la temperatura estimula el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, con el

consiguiente colapso de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y la subsiguiente exposición de todo el oxígeno a la formación del O_2^- (91).

Esta molécula es tan reactiva como impredecible la diana sobre la que actúa, lo que hace que la generación continuada de la misma, reduzca la propia capacidad mitocondrial de obtener energía (depleción de la coenzima Q_{10}) y el estado redox de la célula (depleción de glutatión reducido o alfatocoferol). Ambos procesos son responsables a corto y medio plazo de procesos inflamatorios y de numerosas lesiones y sobrecarga muscular, mientras que a largo plazo aceleran los procesos de envejecimiento muscular por un incremento paulatino de mutaciones y deleciones del propio ADN mitocondrial (92). A su vez las alteraciones tisulares pueden perpetuar y ampliar la disfunción del sistema inmunológico que estaría inicialmente desencadenada por variaciones hormonales, metabólicas y neuropsicológicas (93).

Además de todo lo indicado anteriormente, el O_2^- producido por los mecanismos mencionados, puede reaccionar con otra molécula similar en presencia de protones, para producir H_2O_2 , que al reaccionar con metales de transición produce un radical OH (94). Este radical es una de las especies más tóxicas y reactivas del oxígeno, que reacciona rápidamente con cualquier otra molécula, pudiendo dañar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (95). En general, se puede decir del radical hidroxilo que se trata de una especie reactiva del oxígeno altamente peligrosa debido a su capacidad para atacar a prácticamente todas las moléculas biológicas (74).

De toda la revisión anterior, se puede concluir que, con el ejercicio físico no controlado, el organismo puede llegar a un frágil equilibrio entre la mejora del rendimiento deportivo y la aparición de ciertas patologías tales como el síndrome de sobreentrenamiento y el de fatiga crónica, caracterizados por fatiga severa, febrícula, mialgias generalizadas y alteraciones del sueño (96).

Las alteraciones tisulares inducidas por el ejercicio, a nivel del músculo esquelético, por la sobreproducción de RL y disfunción del sistema inmunológico, también se producen, al parecer, en el hígado y corazón. En el hígado la isquemia-reperfusión, desarrolla una serie de fenómenos fisiopatológicos complejos, en los que se implican todos los componentes celulares del parénquima hepático, así como del endotelio vascular (97).

Durante la isquemia, la hipoxia y otras situaciones de déficit energético, algunas proteasas citosólicas se activan por el aumento del calcio intracelular (98), activándose diferentes sistemas enzimáticos que, con la reoxigenación del órgano, producen a su vez una activación de los mediadores de la inflamación (99). En el hígado, la catalización de la conversión de la enzima xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa determina una catabolización de las purinas en muchos tejidos, provocando la oxidación de hipoxantina a xantina y ácido úrico, con la generación del radical superóxido (100).

Los RL formados, durante el período de reperfusión, atacan los enlaces insaturados de los ácidos grasos libres en la bicapa fosfolipídica de la membrana celular (101). La lipoperoxidación, se propaga en cadena y provoca la fragmentación de la membrana celular y, con ello, severas alteraciones estructurales y funcionales, finalizando en un daño celular irreversible (102), apareciendo como consecuencia de estos fenómenos, una alteración en la función hepática (103).

Cabe entonces preguntarse si, ya que durante el ejercicio se produce una redistribución sanguínea disminuida a los tejidos, caracterizada por una hipoxia temporal y con una reoxigenación al término de la actividad física intensa, existiese algún suplemento dietético funcional que previniera las alteraciones celulares propias del fenómeno de isquemia-reperfusión con la conocida producción de RL que la acompaña.

También, se ha propuesto que el estrés diastólico de sobrecarga hemodinámica y mecánica del corazón, provocan un incremento de la apoptosis cardiomiocitaria, ya que la sobreexpresión de la proteína "Fas" depende del grado de sobrecarga impuesta sobre el miocardio. Así mismo, la sobrecarga hemodinámica del miocardio está caracterizada por un incremento en el consumo de oxígeno generando especies reactivas del oxígeno (O_2^-), como también de citoquinas proinflamatorias, como el $TNF\alpha$ cuya expresión puede ser inducida en el propio cardiomiocito por macrófagos o mediante la acción de otras citoquinas, desconociéndose el mecanismo molecular por el cual el $TNF\alpha$ causa apoptosis en estas células (104).

De todo lo mencionado hasta el momento podríamos concluir que los RL de oxígeno, H_2O_2 , ON^- y O_2^- que se producen por el ejercicio son altamente reactivos y descontrolados, dañando las cadenas del ADN, proteínas y lípidos en la misma molécula o entre moléculas (105). También pueden provocar daño oxidativo en importantes grupos

funcionales de las biomoléculas, acelerando el envejecimiento y las enfermedades que la acompañan (17).

Si bien este planteamiento es cierto, también contamos con unos mecanismos biológicos de defensa frente a la oxidación, es decir, sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, proteicos y no proteicos, o hidrosolubles y liposolubles específicos que tratan de evitar la difusión de los radicales fuera del compartimiento en que fueron creados.

Debemos de hacer distinción entre enzimas como las peroxidasas: catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX) (106) y otros compuestos no enzimáticos como son los carotenos (β -caroteno y licopeno), así mismo se incluyen en este nivel los quemadores de metales de transición (transferrina, ferritina y ceruloplasmina). La segunda línea de defensa frente a la agresión oxidativa, recae sobre moléculas que reaccionan con RL y a veces neutralizan su carácter radical transformándolos en no radicales. Se definen habitualmente como eliminadores de radicales. Su acción interrumpe la cadena de reacciones de propagación de la peroxidación lipídica. Entre este tipo de moléculas se encuentran la familia de las superóxido dismutasas (SOD), y otras sustancias de bajo peso molecular y de carácter no enzimático; hidrofílicas como la albúmina, el ascorbato o vitamina C (VitC), el ácido úrico, bilirrubina y los tioles; o lipofílicas como la vitamina E (VitE) y el ubiquinol o coenzima Q, varios de ellos derivados de la cadena alimenticia (107). Algunos de ellos, incluyendo la VitE, tioles y ubiquinonas, se basan en principios de reacciones redox. Los flavonoides, pigmentos vegetales no nitrogenados, son también poderosos antioxidantes (108).

Sin embargo, algunas de las defensas antioxidantes se adecuan con el entrenamiento en presencia de una dieta adecuada. No obstante, éstas pueden ser superadas cuando se excede el nivel de ejercicio al cual se han adaptado (109).

Desde el punto de vista inmunológico, el ejercicio habitual pero moderado conlleva diversos beneficios fisiológicos, comportándose como un eficaz mecanismo de inmunomodulación pues facilita la función inmunológica y aumenta la resistencia a las infecciones (110). Sin embargo, la realización de ejercicios extenuantes está relacionada con la patogenia de las lesiones musculares y el estado sistémico de la inflamación (93). El ejercicio intenso y de larga duración produce un cuadro de respuesta de fase aguda

exagerada, conduciendo incluso a una inmunosupresión que puede llegar a comprometer la salud del deportista y su rendimiento.

La inmunosupresión producida por ejercicios maximales continuados es similar a la generada por el estrés físico severo producido en estados patológicos y se asocia a la elevación de los niveles de citoquinas pro y antiinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF α). Con el ejercicio se ha observado un aumento de la concentración sérica de IL-6, TNF α y de IL-1, muy relacionadas con la inflamación y el daño muscular inducido por el ejercicio, tal y como se desprende de los datos obtenidos en biopsias musculares (111).

Como se ha indicado anteriormente, el efecto del entrenamiento sobre el sistema inmunológico requiere tener en cuenta el tipo de ejercicio, el volumen, la intensidad y el nivel inicial de forma física de los sujetos, aunque son muchos más los factores que pueden modificar la función del sistema inmunológico y los procesos oxidativos, como pueden ser los microbiológicos, la edad, los ambientales, los metabólicos, los genéticos, los hábitos de vida y nutricionales (112). La relación entre nutrición, caquexia y sistema inmunológico es de sumo interés al haberse establecido en los últimos años que existen niveles anormalmente elevados de TNF α y, probablemente de otras citoquinas pro-inflamatorias, en enfermos de SIDA (113)(114), cáncer (115) e insuficiencia cardiaca (116) con síndrome caquético.

2.3. MECANISMOS DE FATIGA Y SOBREENTRENAMIENTO

2.3.1. LA FATIGA

La fatiga ha sido objeto de numerosos trabajos de investigación, tratándose de un concepto amplio que se puede abordar desde múltiples perspectivas, siendo aún hoy día en gran medida desconocida su etiología. La pretensión es analizar las causas que provocan un descenso en la capacidad de trabajo muscular de los deportistas, que experimentan reducciones agudas en el rendimiento como consecuencia de los procesos normales del entrenamiento.

Cuando el balance entre el estrés producido por el entrenamiento y la recuperación no es proporcional, se piensa que surge la fatiga y puede desarrollarse un síndrome de sobreentrenamiento. La fatiga comporta una doble dualidad intrínseca al propio concepto: primero la experiencia subjetiva de un individuo y segundo el conjunto de manifestaciones objetivas que se observan en el individuo en cuestión (117).

Esta afirmación se hace patente en la práctica deportiva de cualquier sujeto no entrenado, donde es posible observar que es mucho menor su nivel de deterioro fisiológico que el que llega a alcanzar un sujeto experimentado ante una carga deportiva proporcionalmente de igual intensidad. Es decir, el menos entrenado, reduce o suprime su actividad física sin haber alcanzado su máxima capacidad física (118).

En la literatura existente podemos encontrar diferentes definiciones de fatiga, una de las más utilizadas es la de reconocer el estado de sobrecarga o fatiga como una acumulación del estrés producido por el entrenamiento, resultando a corto plazo una disminución del rendimiento, con o sin señales fisiológicas y psicológicas relacionadas, restaurándose la capacidad de actuación en un plazo de varios días a varias semanas, diferenciándose del estado de sobreentrenamiento en que la disminución del rendimiento es de larga duración y la capacidad de actuación no se recupera hasta pasadas varias semanas e incluso meses (119). Otros autores hablan de una situación más compleja y de evolución menos puntual, que se denomina síndrome de fatiga. Se habla de un estado funcional de significación

protectora, transitorio y reversible, expresión de una respuesta de índole homeostática, a través de la cual se impone de manera ineludible la necesidad de cesar o, cuando menos, reducir la magnitud del esfuerzo o la potencia del trabajo que se está efectuando (120).

Aunque la fatiga es un concepto asociado a rendimientos inferiores a los que potencialmente es capaz de realizar un deportista, o a mecanismos de defensa que se activan ante el deterioro de determinadas funciones orgánicas y celulares, no podemos olvidar que en el entrenamiento deportivo, la fatiga es un estado imprescindible para poder conseguir respuestas de adaptación y de supercompensación, siempre que estas cargas no lleven a estados de sobreentrenamiento. En sí misma, la fatiga es un indicador del umbral máximo que debe alcanzar la carga de trabajo para garantizar la mejora del rendimiento y la eficacia del proceso de entrenamiento (121).

La fatiga muscular se caracteriza por la disminución de la capacidad de trabajo, disminución de fuerza o de resistencia. Si lo enfocamos desde el punto de vista de la actividad físico-deportiva, podríamos hablar de una disminución de la capacidad de rendimiento como reacción a las cargas de entrenamiento, esta situación se conoce como fatiga física o muscular (122). La fatiga aparece como resultado del entrenamiento intenso y es considerado a menudo un resultado normal para atletas de élite debido al tiempo relativamente corto necesitado para la recuperación (aproximadamente 2 semanas) y la posibilidad de un efecto de supercompensación (119).

Podemos hablar de fatiga como de un rendimiento disminuido frente a un excesivo trabajo, o incluso a veces, es la propia inactividad física la que acompaña y determina una sensación subjetiva de fatiga. Para medir esta sensación se utiliza principalmente la escala de fatiga de Borg o de percepción subjetiva del esfuerzo, en donde esencialmente se le pregunta al sujeto como va percibiendo el esfuerzo sobre una escala visual, con respuestas que van desde la percepción del esfuerzo como muy fácil hasta como muy duro, máximo o extenuante.

Los procesos de intensificación del entrenamiento se emplean habitualmente con los deportistas con el fin de poder reforzar al máximo su rendimiento. Como consecuencia de estos estados de sobrecarga, el deportista experimenta un sentimiento agudo de fatiga y una disminución de su rendimiento durante la sesión de entrenamiento. Estos síntomas pueden volver a experimentarse en las siguientes sesiones y pueden identificarse como fatiga (123).

Cuando hablamos de fatiga no nos debemos limitar a la clásica distinción entre fatiga central y periférica, en muchas ocasiones es difícil atribuir la fatiga a mecanismos únicamente centrales o únicamente periféricos, ya que también existe una fatiga sensorial, psíquica o mental que, aunque inicialmente no se relaciona con el aparato neuromuscular, en la práctica encontramos una clara interdependencia con el síndrome general de fatiga (124).

Existen numerosas investigaciones que demuestran que los efectos de los periodos denominados de sobrecarga dan como resultado un estado de fatiga en variables fisiológicas, bioquímicas, psicológicas, inmunológicas y hormonales (123). Este estado denominado de fatiga se utiliza habitualmente con los deportistas en los típicos ciclos de planificación del entrenamiento, para aumentar el rendimiento. Estos periodos de intensificación del entrenamiento provocan una disminución marcada del rendimiento que combinados con apropiados periodos de recuperación provocan el efecto denominado de supercompensación, aumentando los niveles de rendimiento anteriores al proceso de entrenamiento, siendo la fase de fatiga relativamente muy normal e indemne en los procesos de entrenamiento deportivo (124).

En definitiva, el concepto de fatiga muscular se puede definir como la disminución transitoria de la capacidad de trabajo del músculo esquelético durante la actividad física (126), o la incapacidad para mantener la potencia desarrollada, es decir, la intensidad del esfuerzo durante un determinado tipo de ejercicio (127) o la disminución de la capacidad de generar fuerza (128), o el fallo para mantener la fuerza o potencia externa requerida o esperada (127).

Estas definiciones sugieren que la diferencia entre fatiga y sobreentrenamiento está en la cantidad de tiempo necesaria para la restauración del rendimiento, pero no tienen en cuenta ni el tipo, ni la duración del estrés generado por el entrenamiento, ni el grado de deterioro interno producido.

La fatiga, en contraste con el sobreentrenamiento, es un término utilizado que implica un deterioro temporal del rendimiento, reflejando el período de tiempo entre la aplicación de un estímulo exigente, su recuperación subsiguiente y su completa adaptación (129).

2.3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE FATIGA

La fatiga indica una disminución de la capacidad de rendimiento como reacción a las cargas de entrenamiento. Esta pérdida de rendimiento se va instaurando de forma progresiva desde prácticamente el inicio del esfuerzo, es un continuum (Fig. 1) sugerido por el incremento del estrés que provoca una ruptura en la homeostasis y una disminución temporal del rendimiento tras la ejecución de un ejercicio físico (119). Este complejo proceso puede afectar a varios sistemas de nuestro organismo, pudiendo incluso aparecer de manera simultánea o no, a diferentes niveles (mental, sensorial, local, general, etc).

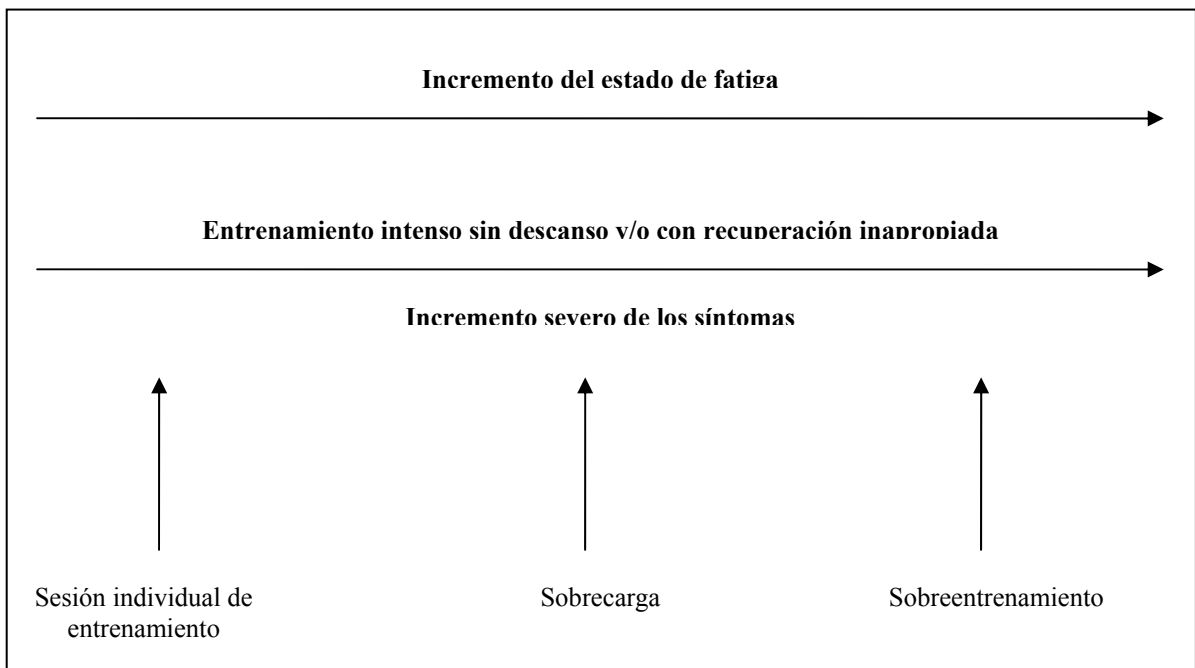


Figura 1. El continuum del sobreentrenamiento (119)

Por este motivo si queremos establecer una clasificación de la fatiga, debemos atender a diferentes criterios y marcadores (118):

2.3.2.1. Tipos de fatiga según el punto de origen.

Saber a qué nivel se produce la fatiga durante la ejecución de una actividad física intensa y/o prolongada es un problema difícil de solucionar, no dejando de ser un asunto muy controvertido, tal y como lo demuestran las numerosas investigaciones que sobre el tema existen. No obstante, todo parece indicar que la fatiga no siempre aparece localizada en un solo punto, sino que ésta puede venir asociada a fallos a diferentes niveles del mecanismo de contracción muscular.

Durante la actividad muscular, la fatiga puede alterar los mecanismos de la contracción muscular a los diferentes niveles que se ponen en funcionamiento en un proceso tan complejo como éste, desde que se inicia a nivel del sistema nervioso central, se propaga hasta el músculo y se realiza la contracción (130).

Atendiendo a este criterio se viene hablando clásicamente de fatiga central y periférica. A pesar de que ésta distinción se remonta a cien años atrás, no es posible en muchas ocasiones diferenciar entre fatiga central y fatiga periférica, debido a que las órdenes que genera y envía el sistema nervioso pueden ser alteradas a distintos niveles por señales aferentes generadas en la periferia (131).

La distinción entre ambos tipos de fatiga se ha basado en la comparación o de la fuerza o la producción calórica obtenida en una contracción voluntaria máxima, y en una estimulación tetánica supramaximal semejante, mediante estímulo eléctrico. Si la fuerza voluntaria resulta inferior se dice que la fatiga es central, mientras que si la disminución de la fuerza es similar en ambas contracciones la fatiga es periférica (132)(133)(134).

Durante la contracción muscular, la fatiga puede alterar los mecanismos de la contracción muscular a diferentes niveles. El conjunto de acontecimientos que conducen a la contracción muscular voluntaria, está formado por una cadena de órdenes desde el cerebro hasta los puentes cruzados de actino-miosina. Por lo tanto la fatiga puede estar asociada con alteraciones del sistema nervioso central, o bien, obedecer a causas que inciden en la activación contráctil muscular, lo que justifica la clasificación de la fatiga en central o periférica (135).

En definitiva, podemos hablar de dos tipos de fatiga teniendo en cuenta el punto donde se origina:

➡ *La fatiga central.* Puede ser definida como una disminución de la capacidad para generar fuerza máxima y/o potencia muscular máxima debida a una alteración en las órdenes que genera y transmite el sistema nervioso a las fibras musculares (131), o cuando la disminución o pérdida de fuerza muscular se debe a un fallo en el control nervioso, bien por un cambio en el patrón de reclutamiento de las unidades motoras, o por una reducción en su frecuencia de descarga (136). Por lo tanto, se origina en el ámbito de las estructuras nerviosas que intervienen en la actividad muscular.

Para evaluar la existencia de fatiga central de forma cualitativa y cuantitativa se utilizan procedimientos que incluyen: electromiografía de superficie y de aguja, estimulación eléctrica de las fibras musculares o del nervio que inerva a las fibras musculares analizadas, estimulación eléctrica y magnética transcortical y cervicomedular (131).

Se proponen cuatro posibles puntos de aparición de la fatiga central (137):

1. Nivel supraespinal.
2. Inhibición aferente desde husos neuromusculares y terminaciones nerviosas.
3. Depresión de la excitabilidad de la motoneurona.
4. Fallos en la sinapsis.

Además, la fatiga central puede tener lugar por varios mecanismos que pueden operar en distintos niveles desde la corteza cerebral hasta la placa motora. Los principales mecanismos por los que se puede producir este tipo de fatiga son:

- Disminución de la señal de salida de las motoneuronas del área motora primaria.
- Disminución de la excitabilidad de las motoneuronas.
- Alteración en la generación del potencial de acción.

➤ *La Fatiga periférica.* Tiene lugar en las estructuras que intervienen en la acción muscular y que se produce en niveles que se encuentran por debajo de la placa motriz (138). Este tipo de fatiga es debida a la alteración de la generación de tensión en las fibras musculares (131), es decir, es la propia fibra muscular la que no puede mantener la fuerza, sugiriendo para su génesis tres mecanismos posibles:

1. Un fracaso electromecánico del músculo que puede derivar de un defecto en la excitación celular o de una activación contráctil insuficiente ante una excitación normal (desacoplamiento excitación-contracción).
2. Podría ser una disminución en aporte energético (ATP) necesario para la contracción, sea a partir de la deplección de combustible, del bloqueo enzimático de las vías metabólicas o del acúmulo de productos catabólicos, invocados en las distintas modalidades de ejercicios.
3. La pérdida cuantitativa de maquinaria contráctil, o las alteraciones cualitativas de la fibra muscular también pueden producir fatiga precoz (139).

En muchas ocasiones es difícil atribuir la fatiga a mecanismos únicamente periféricos, ya que en toda actividad motora voluntaria hay siempre una participación del sistema nervioso central, es decir, se puede precipitar la fatiga por mecanismos periféricos (acumulación de metabolitos), pero el factor desencadenante de la fatiga periférica puede ser de tipo central (131).

Algunos autores (128), indican los siguientes puntos de aparición de la fatiga periférica:

1. Disminución de la velocidad de conducción del potencial de acción sobre la superficie de la fibra.
2. Modificación de la transmisión de la señal desde los tubos T al retículo sarcoplásmico.
3. Reducción en la liberación de calcio intracelular durante la actividad.
4. Reducción de la sensibilidad al calcio de los miofilamentos finos (Troponina C).
5. Reducción de la tensión producida por los puentes de actina y miosina.

Otros autores (122), atendiendo al mismo criterio de origen de la fatiga, distinguen dos tipos de fatiga (Fig. 2):

➤ *De efectucción (periférica)*. Es fundamentalmente de tipo metabólico y puede presentarse de forma local (muscular) o general (orgánica). La fatiga muscular local afecta a los músculos directamente implicados en el trabajo físico mientras que la fatiga orgánica o general afecta a los diferentes órganos y sistemas. Se puede definir como la disminución o incapacidad de generar tensión por parte del músculo al producirse alguna alteración en algún punto situado a partir de la placa motriz.

➤ *De regulación (central)*. Es el proceso por el cual las Unidades Motoras no pueden ser solicitadas a una máxima intensidad (126), aunque quizás deberíamos añadir, que este problema viene ocasionado por anomalías situadas entre el sistema nervioso central y la placa motriz. Se presenta de dos formas: como fatiga de recepción (sensorial) o como fatiga de control (centros nerviosos). Se entiende como fatiga de recepción, la que tiene lugar en el proceso de decodificación e interpretación de los mensajes procedentes de los diferentes receptores sensoriales repartidos por todo el cuerpo. Mientras que la fatiga de control, hace referencia a la que provoca fallos en cualquier punto del sistema nervioso, tanto en el ámbito de elaboración de una respuesta, como en el control del movimiento o impulso motor, situando su punto más distal en la placa motriz.

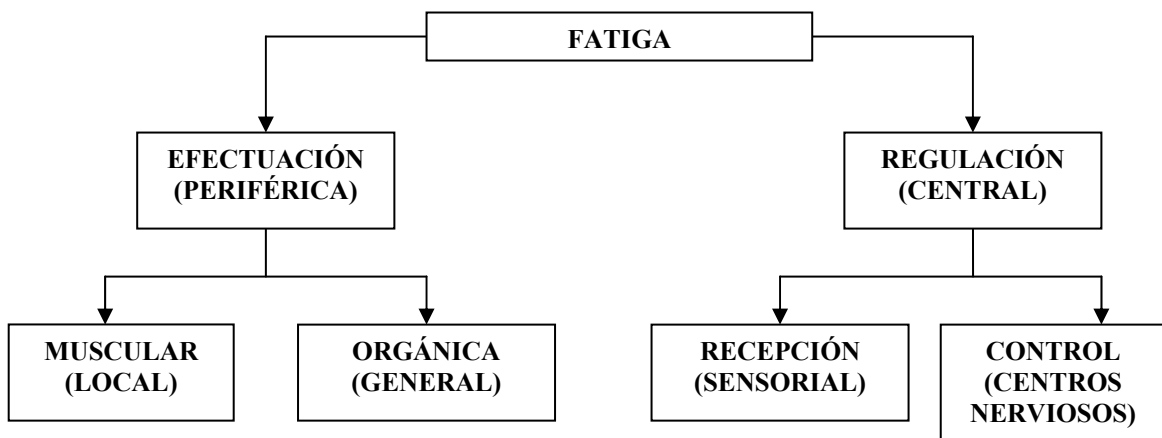


Figura 2. Tipos de fatiga (130)

2.3.2.2. Tipos de fatiga en función de la frecuencia de estimulación.

Durante la ejecución de una contracción muscular distinguimos dos tipos de fatiga: fatiga de alta frecuencia y fatiga de baja frecuencia. La de alta frecuencia se corresponde con la pérdida selectiva de fuerza a altas frecuencias de estimulación, y la de baja frecuencia se corresponde con la pérdida selectiva de fuerza a bajas frecuencias de estimulación (135).

Básicamente, la fatiga se traduce en una disminución en amplitud de los potenciales de las unidades motoras y en una prolongación de esos potenciales. Sin embargo, algunos autores (140), incluyen la fatiga en función de la frecuencia como dos formas de fatiga periférica. En los registros de fuerza con estimulación a frecuencias crecientes, han identificado la fatiga de alta frecuencia, con una pérdida de fuerza en la estimulación tetánica. Mientras que la fatiga de baja frecuencia cursa con un descenso selectivo de fuerza en las bajas frecuencias, simultáneo al mantenimiento de la misma en las altas frecuencias. En niveles elevados de esfuerzo, la detención del ejercicio puede ser debida a una fatiga de alta frecuencia.

2.3.2.3. Tipos de fatiga según el tiempo de aparición.

Así tendríamos (Fig. 3) (141)(142):

➡ ***Fatiga aguda:*** Aparece durante la realización de una sesión de ejercicio, produciendo una disminución del rendimiento (en función de la cualidad del ejercicio: fuerza, velocidad, etc). Esta fatiga tendrá mecanismos diferentes de producción dependiendo de que el ejercicio sea de corta duración (velocidad o fuerza), de larga duración, afectando a un grupo localizado de músculos, tratándose de un problema local o a toda la musculatura, siendo global.

➡ ***Fatiga subaguda:*** También llamada sobrecarga. Ocurre después de uno o varios microciclos de carga relativamente intensos, con relativamente pocas sesiones de regeneración. En realidad este tipo de fatiga es una manera de estimular al organismo para una supercompensación. Se podría identificar con el término inglés *overreaching* cuya traducción podría ser sobresolicitación.

➡ ***Fatiga aguda muscular o sobreesfuerzo muscular:*** Generalmente sobreviene después de una sesión de entrenamiento que excede el nivel de tolerancia al esfuerzo en el

músculo. Viene acompañada de lesión del tejido muscular, afectando solamente a los músculos involucrados en el ejercicio.

➡ **Fatiga crónica:** Aparece después de varios microciclos en los que la relación que hay entre el entrenamiento o competición y la recuperación se va desequilibrando, ocasionando un cuadro sistémico de fatiga, como resultado de un largo e intenso proceso de entrenamiento ocasionando un estado permanente de fatiga que lleva al sobreentrenamiento (143).

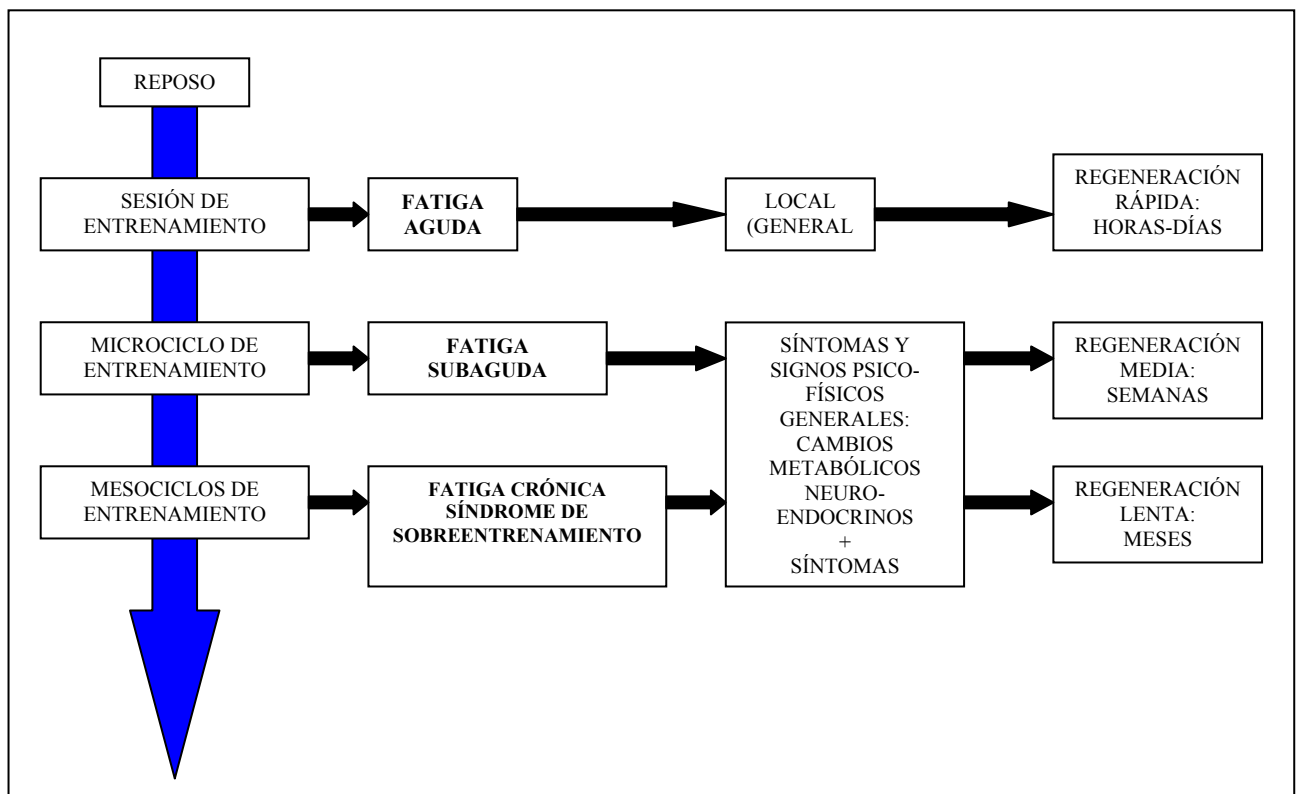


Figura 3. Clasificación de la fatiga en función del tiempo. Modificado de Terrados y Fernández (142).

2.3.2.4. Tipos de fatiga según el ejercicio físico.

Dependiendo del tipo de ejercicio realizado, los mecanismos predominantes en el desencadenamiento de la fatiga varían (142):

a) En ejercicios dinámicos de baja intensidad los factores fundamentales son los siguientes mecanismos:

- Deshidratación: variaciones hidroelectrolíticas.
- Alteraciones iónicas: pérdida de potasio celular.
- Aumento de temperatura.
- Cambios metabólicos sistémicos: hipoglucemia.

b) En el ejercicio dinámico de alta intensidad los factores fundamentales son los siguientes:

- Depleción de glucógeno.
- Acúmulo de lactato.
- Acúmulo de hidrogeniones, caída de pH.
- Acúmulo de amoníaco.

c) En el ejercicio estático los factores fundamentales son:

- Hipoxia.
- Cambios de pH.

d) En los ejercicios de coordinación los factores fundamentales en el desencadenamiento de la fatiga son:

- La activación nerviosa por las motoneuronas.
- Reclutamiento de las unidades motrices.
- Sincronización de la actividad de las unidades motrices.

2.3.3. ETIOLOGÍA DE LA FATIGA: MECANISMOS CAUSANTES DE LA APARICIÓN DE LA FATIGA MUSCULAR

Los procesos fisiológicos y bioquímicos que son responsables de cambios en el tejido muscular conducentes a la aparición de la fatiga son muy numerosos y de gran complejidad (143). Entre los posibles mecanismos que se pueden asociar con la fatiga (Fig. 4) podemos destacar los siguientes:

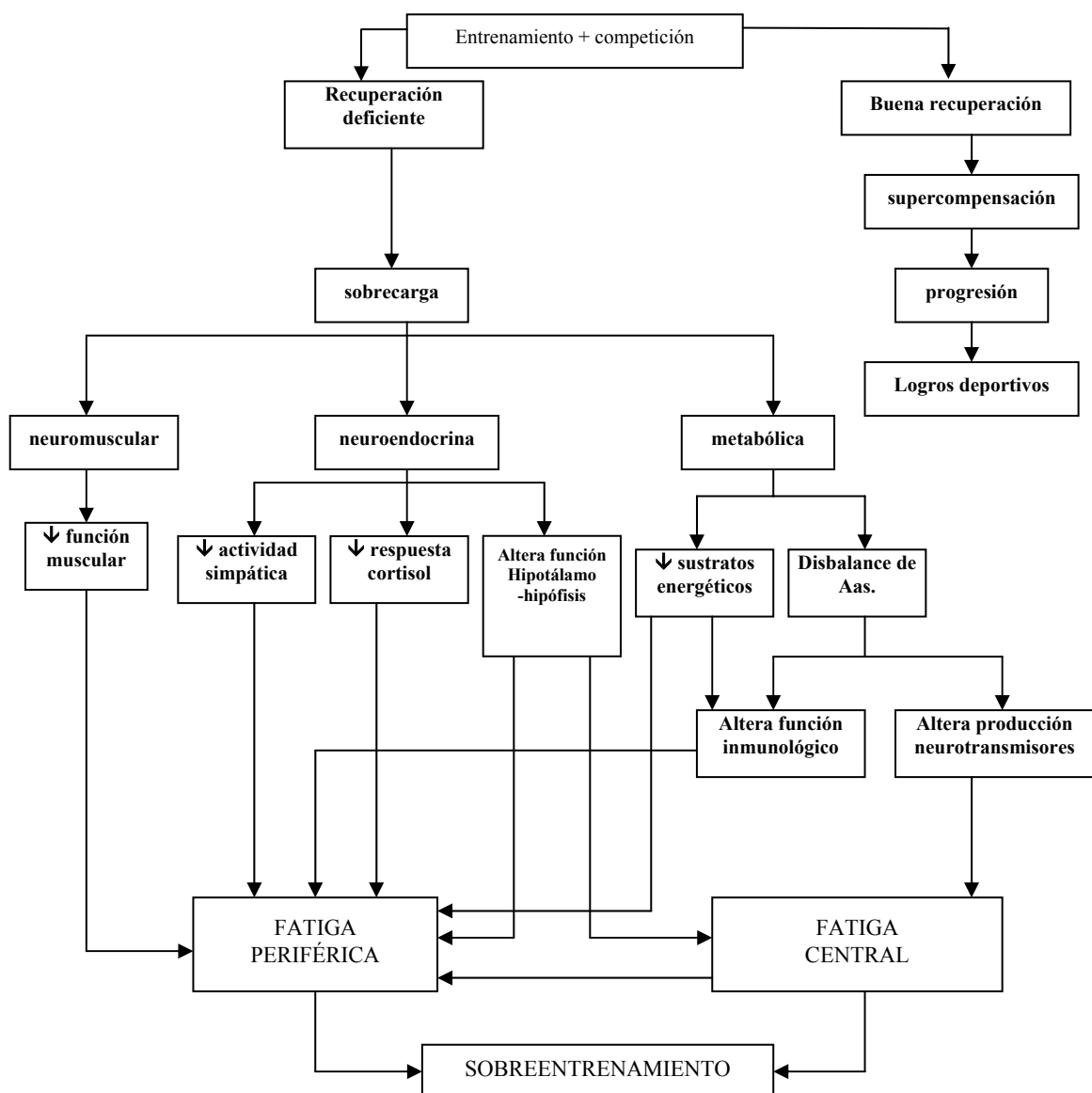


Figura 4. Mecanismo de producción de la fatiga muscular y el sobreentrenamiento (118).

2.3.3.1. Alteraciones en el suplemento de energía.

ADENOSÍN TRIFOSFATO (ATP).

El aporte suficiente de ATP al aparato contráctil es imprescindible para producir la contracción muscular. El contenido de ATP libre del sarcoplasma muscular es muy limitado, permitiendo tan sólo contracciones de máxima intensidad durante un tiempo inferior a cinco segundos. De ahí que todo incremento de la actividad contráctil del músculo comporte una aceleración de los procesos metabólicos destinados a restituir el ATP gastado.

La incapacidad para desarrollar trabajo y la aparición de la fatiga surgen como consecuencia de un desequilibrio entre la velocidad de utilización del ATP por el aparato contráctil y la velocidad de resíntesis del ATP (144).

La mayoría de los estudios parecen indicar que el descenso de la concentración muscular de ATP no es limitante, no es el principal mecanismo responsable de la fatiga, en todo caso, el descenso de la concentración de ATP podría afectar en mayor medida a la velocidad de la contracción muscular que a la capacidad para generar tensión máxima (131).

FOSFOCREATINA (PC).

En el músculo la PC se halla en una concentración unas cuatro veces superior a la del ATP. Estos depósitos de PC intentan restaurar los niveles de ATP, ocasionando su descenso a nivel muscular. Diferentes estudios demuestran que existe una correlación inversa entre las concentraciones de ATP y PC con respecto a la fatiga muscular.

Sin embargo, aún se duda si este fenómeno es debido a una relación causa-efecto, o puramente casual, ya que las reservas de estos metabolitos no están nunca completamente reducidas, parece ser que este hecho es un mecanismo de defensa de la integridad celular. Los valores mínimos observados durante un estado de fatiga intensa son de 70% para el ATP y de 10% para la PC en situación de reposo, siendo la magnitud de la pérdida proporcional a la intensidad del ejercicio realizado (145).

Los mínimos niveles de PC muscular se alcanzan entre los diez y treinta segundos de iniciado un esfuerzo intenso (146). Cuando la fatiga muscular se produce en menos de 30

segundos, este espacio de tiempo es demasiado corto para que la glucólisis anaerobia tenga una contribución importante a la energía requerida para la contracción. Por este motivo muchos investigadores apoyan todavía la idea de que la depleción inmediata de las reservas de ATP y de PC contribuye a la aparición de la fatiga en ejercicios de gran intensidad y poca duración (147).

La PC sólo puede limitar el rendimiento si su agotamiento reduce la velocidad de resíntesis del ATP. Existe una correlación entre la caída de los niveles de PC y la pérdida de fuerza, que podría estar relacionada con el aumento de la concentración de hidrogeniones (H^+), es decir, la disminución de PC por sí misma no produciría fatiga, sino que la fatiga dependería del aumento de H^+ , que también retrasaría la recuperación de los niveles de PC (148).

Este fenómeno de correlación entre la pérdida de fuerza en la contracción muscular y la caída en la concentración de PC, se invertirá durante la recuperación (149). La disminución de tensión muscular relacionada con la disminución de PC aparecía antes de que el acúmulo de H^+ fuera significativo (150)(143). También se ha observado que tras esfuerzos de alta intensidad, las recuperaciones son más rápidas en las fibras rápidas (FT), esto se explica debido a que estas fibras tienen mayor cantidad de mioquinasa y de creatin-fosfoquinasa (122).

La recuperación de la PC tras un esfuerzo intenso sucede en dos fases. La primera o rápida tiene una duración de 20-30 segundos, mientras que la segunda o lenta dura entre 20-30 minutos (12). Esta capacidad de recuperación de los niveles de PC parece ser un factor determinante para el mantenimiento del rendimiento durante el ejercicio intermitente de alta intensidad. Estos procesos de recuperación de PC dependen de la intensidad del esfuerzo y de la duración del proceso de recuperación. Se ha demostrado que la PC se recupera más rápidamente cuando el ejercicio es moderado o ligero que cuando es intenso (131).

GLUCÓGENO.

Una de las hipótesis más extendidas para explicar la disminución del rendimiento y la aparición de fatiga durante la realización de un esfuerzo, es la que lo relaciona con la disminución del glucógeno muscular. Biopsias musculares antes y después del ejercicio

indican que la concentración de glucógeno es un determinante principal de la resistencia muscular tanto en las fibras rápidas como en las lentas (ST), y que su consumo es selectivo para las fibras musculares implicadas en el ejercicio que se esté realizando (145).

Cuando se agotan las reservas musculares de glucógeno, el flujo de hidratos de carbono hacia el ciclo de Krebs pasa a depender exclusivamente de la captación muscular de glucosa plasmática, es decir, del balance entre su producción hepática y su captación muscular. Parece claro que el contenido de glucógeno de un músculo será determinante para la capacidad de resistencia a la fatiga muscular de ese músculo (151).

Las investigaciones nos demuestran que las concentraciones de glucógeno que posee un músculo son uno de los determinantes principales de la resistencia a la fatiga muscular, tanto en las fibras FT como ST, ya que su consumo es selectivo para las fibras musculares implicadas en el ejercicio (152). La sobrecarga de glucógeno eleva los niveles de reserva en músculo, y se asocia con un aumento de resistencia en ejercicios de larga duración. Además, la ingesta de hidratos de carbono durante la actividad física retrasa la deplección del glucógeno muscular y por lo tanto retrasa la aparición de la fatiga (153).

En este sentido el entrenamiento de resistencia tiene dos efectos positivos, conduce a un incremento de los depósitos de glucógeno muscular y produce un aumento en la utilización de las grasas y ahorro de glucógeno (154). Las reservas de glucógeno quedan casi totalmente agotadas al cabo de unos 100 minutos de esfuerzo a intensidad moderada (155).

ÁCIDOS GRASOS.

Aunque la oxidación de hidratos de carbono proporciona más ATP por mol de oxígeno, tanto en reposo como durante el ejercicio de baja intensidad y larga duración, la mayor parte del ATP es obtenido a partir de la β -oxidación de los ácidos grasos, asegurándose así el suministro de glucosa a los tejidos.

Durante el ejercicio prolongado de baja intensidad, la obtención de parte de la energía a partir de ácidos grasos retrasa el consumo de glucógeno hepático y muscular, permitiendo un tiempo de trabajo superior al que se conseguiría sin la oxidación de ácidos grasos. Este aumento de la β -oxidación como fuente de energía conduce a una mayor

disponibilidad de reservas glucogénicas y se ha sugerido como circunstancia responsable del aumento de la capacidad de resistencia (156).

La contribución de las grasas al metabolismo oxidativo, depende básicamente de la intensidad y la duración de la carga, siempre que la intensidad del esfuerzo no alcance el 60-70% del VO_{2max} .

La oxidación de las grasas aumenta con la duración del esfuerzo (157) y es imprescindible para el mantenimiento del rendimiento en esfuerzos prolongados. Aunque hay que decir que cuando las concentraciones de ácidos grasos circulantes es muy elevada, entre sujetos poco entrenados, los mecanismos de captación y utilización no siguen incrementándose, sino que se estabilizan, proceso que no se produce entre personas altamente entrenadas en resistencia (158).

Ante cargas submáximas, los sujetos más entrenados en resistencia, presentan menores concentraciones plasmáticas de ácidos grasos, pero son capaces de obtener mayor energía de las grasas, incluso sin tener que incrementar la extracción de ácidos grasos libres en sangre (159)(160)(161). Algunos investigadores informan acerca de un incremento del contenido de lípidos en el músculo entrenado para resistencia, así como un incremento del transporte de ácidos grasos libres hacia la mitocondria, donde se lleva a cabo la β -oxidación (162).

Diversos estudios demuestran que la participación de los ácidos grasos en el metabolismo oxidativo es importante para prevenir la aparición de la fatiga, asimismo, los sujetos entrenados en resistencia obtienen una mayor fracción de energía a partir de la oxidación de las grasas, probablemente a expensas de un incremento de la oxidación de triglicéridos intramusculares (131).

PROTEÍNAS.

La utilización por el organismo de proteínas como sustrato energético en cantidades importantes no es muy habitual durante el ejercicio, siendo muy baja la energía utilizada que proviene de las proteínas durante la primera hora de ejercicio.

Sin embargo, a medida que incrementamos el tiempo de actividad aumentamos el uso de proteínas hasta llegar al 18% (121), correspondiendo su degradación a las proteínas de tipo no contráctiles, generando un incremento de la concentración intramuscular de aminoácidos libres y su posterior liberación a la sangre en forma de alanina, aunque también se encuentra glutamina, suministrada por el intestino y aminoácidos ramificados, suministrados por el hígado (163).

OXÍGENO.

Los efectos de un incremento del suministro de oxígeno al músculo activo sobre la acumulación de ácido láctico han sido ampliamente estudiadas. Parece ser que el aumento del suministro de oxígeno al músculo, retrasa por ejemplo la acumulación ácido láctico en el músculo (164)(145). Otros investigadores han reportado que el grado de saturación arterial es inversamente proporcional al nivel de acidosis (165)(166).

2.3.3.2. Acumulación de metabolitos.

pH.

Durante el esfuerzo de alta intensidad la concentración de H^+ aumenta de forma proporcional a la producción de lactato, como consecuencia, el pH puede disminuir del orden de 0.3-0.6 unidades respecto al valor en reposo que se encuentra próximo a 7. Tanto la disminución del pH muscular como el descenso de la capacidad tampón del músculo reducen la capacidad de rendimiento (148), atribuida a la inhibición de la glucólisis y, por consiguiente, la disminución en la capacidad para generar ATP con la celeridad requerida (167).

Parece ser que la inhibición de la glucólisis durante la acidosis metabólica, depende en gran medida de la fosfofructokinasa, la cual muestra una elevada dependencia del pH, sin embargo, encontramos investigaciones que informan que la actividad glucolítica, medida en función de la producción de lactato, se mantiene activa a pesar de disminuir intensamente el pH (168). Por otra parte, otros estudios (169), encontraron una disminución del 33% en el rendimiento, cuando el pH descendía de un valor de 7.0 a 6.2, en el músculo de rana.

A pesar del gran número de trabajos que muestran los efectos inhibitorios directos e indirectos de la elevada concentración de H^+ , aún se debate la importancia del pH en el desarrollo de la fatiga. En definitiva, la comunidad científica acepta que el principal mecanismo desencadenante de la fatiga durante el ejercicio de alta intensidad está relacionado directa o indirectamente con la acumulación intracelular de H^+ , pero, además, otros factores deben de participar.

LACTATO.

Clásicamente se relacionaba la acumulación de lactato con la aparición de la fatiga, sin embargo, en la actualidad se considera que la mayoría de los efectos del lactato sobre la fatiga muscular local, están relacionados fundamentalmente con el incremento y la acumulación de H^+ generados por la disociación del ácido láctico.

Algunas investigaciones informan que la relación lactato/fatiga muscular no es una relación simple de causa-efecto, sino que existen otros mecanismos implicados en la aparición de la fatiga (170). En la literatura se encuentran numerosos trabajos que demuestran que el lactato por sí solo no es el único factor limitante del rendimiento, sino que la fatiga también viene provocada por otros aspectos colaterales a la acumulación de lactato en el músculo (171)(172)(173)(174).

Se ha observado una disociación entre la recuperación de los niveles de lactato y de pH, de tal manera que la recuperación de la capacidad de rendimiento guarda más relación con los cambios experimentados por el pH que por el lactato. No obstante, el lactato por sí mismo puede reducir la capacidad para generar tensión (131).

El incremento de concentración de ácido láctico tiene también un efecto directo sobre la osmolaridad celular, causando un cambio en el volumen de agua en el interior del músculo. El incremento subsiguiente de la presión intracelular conduce a una restricción de la circulación local, y a la dilución de los iones acumulados, fenómenos que también están relacionados con el desarrollo de la fatiga (175).

FÓSFORO INORGÁNICO (Pi).

El Pi procedente de la hidrólisis de la PC puede unirse a la cabeza de la miosina limitando la producción de fuerza. Aunque no se conoce con exactitud la relación de Pi con la fatiga, se la asocia a la formación de PO_4H_2 .

La acidosis muscular viene unida a un incremento de Pi muscular a través de un desplazamiento del equilibrio de la creatinkinasa hacia la deplección de PC, y al incremento de la proporción de Pi presente como PO_4H_2 (176). Parece demostrado que la relación del Pi con la fatiga es mayor entre las fibras FT (177).

También se ha informado que durante el trabajo basado en contracciones repetidas existe una relación inversa entre algunos indicadores funcionales como Pi y la PC. Este comportamiento ha motivado que se utilice el índice Pi/PC como parámetro de control de la fatiga y la capacidad de trabajo del deportista (155).

ADENOSÍN MONOFOSFATO (AMP).

En los esfuerzos intensos se produce una elevada cantidad de AMP, inhibiendo la enzima adenilato quinasa (AK). La inhibición de la AK determina un aumento de la concentración de adenosín difosfato (ADP), el cual, a altas concentraciones, inhibe a las ATPasas, incluida la miosina ATPasa. La inhibición de la miosina ATPasa disminuye la capacidad para generar tensión, es decir, produce fatiga. En cualquier caso, el incremento de AMP y ADP estimula la AMP desaminasa, aumentando la producción de AMP y NH_3 (121)(178).

AMONIO (NH_4^+).

Aunque la concentración de amonio en plasma aumenta tanto durante el ejercicio de alta intensidad como durante el esfuerzo prolongado, no existe evidencia experimental que lo relacione como agente desencadenante de fatiga durante el esfuerzo prolongado.

El amonio se acumula en el músculo tras el ejercicio por la desaminación del AMP y/o aminoácidos. La concentración de amonio después del ejercicio es más alta en las fibras

rápidas (FT) que en las lentas (ST), y proporcionalmente al trabajo físico realizado, por lo que su relación es inversa al tiempo necesario para que se instaure la fatiga muscular local.

Asimismo, altos niveles de amonio en sangre están asociados con el inicio de la fatiga muscular local que sigue al ejercicio físico de alta intensidad. Sin embargo, entrenamientos más moderados y de mayor duración puede provocar disminución de NH_4^+ en sangre (175). Cuando la concentración de amonio se incrementa dentro del músculo suprime el metabolismo oxidativo por inhibición de las enzimas isocitrato deshidrogenasa y piruvato deshidrogenasa.

Esta fatiga asociada al incremento del ion amonio aparece en esfuerzos cortos de muy alta intensidad (179)(180). En cualquier caso no está totalmente demostrado que el incremento del ion amonio constituya un factor muy limitante del ejercicio (181).

2.3.3.3. Alteraciones hidroelectrolíticas y minerales.

Al iniciarse la fatiga muscular local se pueden observar modificaciones hidroelectrolíticas, en el intercambio de iones, provocadas por un incremento de la permeabilidad del sarcolema, pudiendo perturbar lo suficiente la transmisión del potencial de membrana (182)(183)(184).

En cuanto a los minerales, hay que tenerlos muy en cuenta, pues se piensa que una situación de déficit marginal implicaría un efecto directo sobre la capacidad y resistencia física y, en casos extremos, conduciría al desarrollo de estados patológicos como el síndrome de fatiga muscular.

➤ ELECTROLITOS

CALCIO (Ca).

El Ca es el quinto elemento químico en orden de abundancia en el organismo. Interviene en funciones tan importantes como la transmisión nerviosa, la contracción muscular, la coagulación de la sangre, así como en diversas hormonas que necesitan este elemento para su mecanismo de acción (185).

Durante la realización de ejercicio es imprescindible, pues interviene en el proceso excitación-contracción de la contracción muscular. Existe una relación directa entre la fatiga muscular y una alteración funcional del retículo sarcoplasmático responsable de almacenar y liberar el Ca, bien sea por una disminución en la liberación del mismo y por lo tanto una disminución de su concentración o bien por una disminución en su sensibilidad (122)(165)(186).

Durante el ejercicio físico se produce un aumento de H^+ en el interior de la fibra muscular, provocando un aumento del umbral para el acoplamiento excitación-contracción (187)(188). Este aumento de H^+ dificulta el enlace del Ca con la troponina C, dificultándose la formación de puentes cruzados (189).

La fatiga muscular contribuye a la filtración de iones potasio desde las fibras musculares activas, alterándose la liberación del calcio y perjudicando, por lo tanto, las posibilidades de creación de puentes cruzados de actina y miosina (190).

FÓSFORO INORGÁNICO (Pi).

La acidosis muscular viene asociada a un incremento de Pi muscular a través de un desplazamiento del equilibrio de la Creatinkinasa hacia la deplección de PC, y al incremento de la proporción de Pi presente como PO_4H_2 (176).

MAGNESIO (Mg).

El Mg se encuentra ampliamente distribuido en los tejidos y, por tanto, interviene en múltiples procesos fisiológicos. Es esencial para la contracción muscular y de hecho la aparición de calambres y fatiga muscular es frecuente en estados deficitarios, como ocurre cuando se realiza ejercicio de resistencia. Así la deficiencia crónica de este mineral provoca alteraciones bioquímicas, electrofisiológicas y morfológicas en el músculo esquelético que coadyudan a una disminución del rendimiento deportivo y a la aparición del estado de fatiga muscular (191).

➤ MINERALES

EL CINC (Zn).

Éste es otro mineral relacionado con la fatiga, al participar en más de 300 metaloenzimas. Está relacionado con la actividad de numerosas enzimas que actúan en todas las áreas del metabolismo, interviniendo en múltiples procesos fisiológicos y en el equilibrio ácido-base, que se hacen más patentes durante el ejercicio, sobre todo si es intenso y duradero (185).

Es necesario para la capacidad de esfuerzo del músculo, siendo trascendente en ejercicios de resistencia y en la resistencia a la fatiga, pues en situaciones de deficiencias latentes de este elemento se ha visto una clara disminución tanto del rendimiento general como de la resistencia física. Algunos autores piensan que su influencia sobre la actividad de la lactato deshidrogenasa (LDH) modifica la acumulación de ácido láctico muscular durante el ejercicio (185), por este motivo, algunos estudios informan que la suplementación con Zn puede conseguir un retardo en la aparición de fatiga o mejorar el rendimiento físico (192)(193).

EL HIERRO (Fe).

El Fe es el elemento fundamental para la formación de hematíes. Está presente en todos los sistemas principales del organismo. Sin embargo, de sus múltiples implicaciones metabólicas destacan sus importantes funciones en el transporte de oxígeno y en el transporte de electrones, formando parte además de diversas metaloenzimas. En general, la carencia de Fe se manifiesta con un estado anémico que afecta también al sistema inmunológico, lo que puede conllevar un mayor deterioro del organismo, y originar un síndrome de fatiga (185).

2.3.3.4. Alteraciones en la captación de aminoácidos.

El triptófano es el precursor de un importante neurotransmisor, la serotonina, también conocida como 5-hidroxitriptamina (5HT), responsable del sueño. Cuando el aporte energético se ve comprometido, como así ocurre en ejercicios de larga duración, se ha observado que la célula muscular es capaz de utilizar aminoácidos de cadena ramificada para la obtención de energía. Esto ocasiona un desequilibrio de los aminoácidos sanguíneos, por lo que se altera la captación, por parte de las neuronas, de estos aminoácidos ramificados respecto a otro grupo denominado aminoácidos aromáticos (tirosina, fenilalanina y triptófano), precursores de neurotransmisores y de las catecolaminas, como consecuencia el coeficiente triptófano/aminoácidos de cadena ramificada se modifica a favor del triptófano, lo que eleva los niveles de la 5HT, apareciendo sensaciones de cansancio, sueño y fatiga (121).

2.3.3.5. Factores neuroendocrinos.

Algunas hormonas y compuestos químicos regulados por el estrés asociado al ejercicio pueden modular las funciones del sistema inmunológico (194). Numerosos autores destacan el desequilibrio hormonal como uno de los mecanismos que conlleva al estado de sobreentrenamiento. Entre estas sustancias desencadenantes de un estado de fatiga se incluyen los neuropéptidos, la hormona adrenocorticotropa, el cortisol, la testosterona y las catecolaminas, de las que se sabe que causan una redistribución de los linfocitos y tienen efectos directos sobre su función (195). La ratio testosterona-cortisol se ha sugerido en diversas investigaciones como un indicador del estado de sobreentrenamiento (119). Aunque todos estos estudios nos proporcionan información sobre los cambios que pueden asociarse con la fatiga y el sobreentrenamiento, los resultados obtenidos no son del todo concluyentes.

2.3.4. INDICADORES DE LA FATIGA MUSCULAR

La fatiga se ha definido como la incapacidad para mantener una potencia o un nivel de intensidad de ejercicio esperado. Desde una perspectiva fisiológica se considera la fatiga como una pérdida o disminución de capacidad para generar fuerza muscular. La contracción muscular es la consecuencia fisiológica última de toda una secuencia de fenómenos

electrofisiológicos y bioquímicos. La génesis de la fatiga, por tanto, puede localizarse en cualquiera de los procesos o en varios de ellos (196).

Son muchos los síntomas que pueden ayudar al entrenador a detectar la fatiga de su deportista (Fig. 5). Podemos definir cuatro niveles de síntomas para caracterizar el estado de sobreentrenamiento (197): síntomas fisiológicos, síntomas psicológicos, síntomas biomecánicos y síntomas inmunológicos.

La ausencia de una relación causa-efecto clara entre los fenómenos mecánicos y bioquímicos que originan la fatiga, obliga a hacer valer la asociación de ciertos marcadores bioquímicos, fisiológicos y psicológicos con el simple fenómeno mecánico que es la fatiga (196).

1. Indicadores clínicos
 - ▶ Aumento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca por la mañana en reposo
 - ▶ Acumulación del daño e inflamación muscular, con dolor muscular manifiesto
 - ▶ Pérdida de peso
 - ▶ Mayor susceptibilidad a enfermar
 2. Indicadores metabólicos
 - ▶ Descenso (40-70%) de la excreción nocturna de catecolaminas
 - ▶ Descenso de leucocitos, hierro, ferritina y hemoglobina
 - ▶ Descenso del magnesio
 - ▶ Aumento de la excreción sudoral del hierro, magnesio y zinc
 - ▶ Descenso sérico de triglicéridos, albúmina, ácidos grasos libres
 - ▶ Aumento de la noradrenalina sérica
 - ▶ Descenso basal de testosterona libre
 - ▶ Aumento basal del cortisol
 3. Indicadores del entrenamiento
 - ▶ Mantenimiento o disminución del umbral anaeróbico
 - ▶ Reducción de la capacidad máxima de ejercicio
 - ▶ Descenso de la frecuencia cardíaca máxima ante un ejercicio máximo
 - ▶ Descenso de la capacidad aeróbica

Figura 5. Indicadores de fatiga y sobreentrenamiento (48)

2.3.4.1. Marcadores biológicos.

Se incluyen todos aquellos cuya presencia se encuentra en la sangre. La interpretación de los valores sanguíneos debe ser prudente, ya que dichos marcadores son el reflejo de una interacción múltiple y no única:

➤ EL LACTATO.

Es un buen indicador del grado de sollicitación metabólica de una determinada carga de entrenamiento. La valoración de este parámetro se realiza tanto en ejercicio como durante la recuperación. La velocidad de aclaramiento o desaparición en sangre durante la recuperación parece tener relación con una capacidad oxidativa elevada. Es conocido que el ácido láctico en los medios biológicos se disocia para liberar hidrogeniones, que son los verdaderos inductores de todos los efectos tóxicos a nivel celular, generando alteraciones del medio intracelular que interfiere en el metabolismo (196).

La modificación de la concentración plasmática de lactato con el ejercicio, permite mediante el estudio de su cinética, determinar el valor en el cual el metabolismo anaeróbico alcanza su predominio en el seno de una actividad física, o sea, el umbral láctico. En el origen del término diversos autores (198)(199), situaron el punto correspondiente al umbral aeróbico en el momento en que se alcanza una concentración plasmática de lactato de 2 mmol/l, y el umbral aneróbico en 4 mmol/l. Entre ambos umbrales se situó la denominada zona de transición aeróbica-anaeróbica, en la que se produce el paso de un metabolismo estrictamente aeróbico a un metabolismo en el cual es suplemento de energía necesaria para aumentar la intensidad de trabajo es predominantemente anaeróbico.

Los tests de determinación de la concentración plasmática de lactato, y simultáneamente, de determinación de los puntos de umbral, responden a la evidencia de que el comportamiento del lactato durante esfuerzos de intensidad creciente, son de tipo exponencial (200)(201).

➤ EL IÓN AMONIO (NH_4).

Puede tener valor de marcador de fatiga en la medida que su acumulación en sangre y músculo sea un potente inhibidor metabólico. Los niveles de este parámetro aumentan considerablemente con el ejercicio, siendo un indicador de los niveles de esfuerzo y participación de la vía anaeróbica láctica. Sus niveles en reposo son de 30-32 mmol/l, incrementándose durante el ejercicio según la potencia de trabajo. A su vez, los niveles bajos de lactato y elevados de amonio pueden sugerir una depleción de los depósitos de glucógeno (196).

➤ LOS ENZIMAS SÉRICOS

La elevación de estas enzimas: creatin fosfoquinasa (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH) y transaminasa glutámico oxalacética (GOT), está relacionada directamente con deportes en donde predominen acciones musculares excéntricas y dependientes del peso corporal y de la duración del ejercicio. Fundamentalmente se utiliza como indicador de intensidad de esfuerzo y daño estructural provocado. Sus valores normales están alrededor de las 40-50 UI en hombres y 30-40 UI en mujeres, pudiendo alcanzar valores de 200 UI tras esfuerzos intensos y considerándose por encima de 300 UI como un estado de sobreentrenamiento o síntoma de estar realizando esfuerzos intensos durante mucho tiempo (121). En datos personales, después de una vuelta ciclista (a las 48 horas) los valores se sitúan entre 80 y 750 UI (196).

Los controles de la actividad de CPK pueden ser realizados a diferentes períodos de la fase de recuperación, ya que los valores tienen una cinética particular. En ocasiones, la determinación de valores varios días después de la carga de referencia puede ser un buen indicador de los niveles de fatiga, por lo que se hace necesario conocer el comportamiento de sus valores basales en plasma.

Algunos autores apuntan que tras la realización de un ejercicio intenso los niveles de CPK sufren modificaciones significativas en las primeras 24 horas, mientras que a las 24 horas los valores habían disminuido de manera importante (202). Estos valores unidos a las características del esfuerzo realizado (volumen e intensidad), resultan un valor añadido de comparación, tal y como se puede observar al estudiar el comportamiento de la CPK en

pruebas de carrera de larga duración y cicloergómetro, durante los seis días posteriores a la prueba (121).

➤ LAS HORMONAS

Los marcadores hormonales más estudiados son el cortisol, la testosterona, la testosterona libre y el cociente testosterona libre/cortisol (TL/C). La fatiga crónica se caracteriza por una disminución significativa y constante de los niveles de testosterona. Normalmente va asociada a una elevación de los niveles de cortisol plasmático. La testosterona plasmática presenta un comportamiento bifásico, de forma que después de los ejercicios de corta duración, se incrementa en relación con la intensidad y la cantidad de masa muscular implicada en la actividad.

Si el ejercicio es de baja intensidad, veremos que si bien puede aumentar los niveles de testosterona en un primer momento, observaremos que posteriormente (aproximadamente a las tres horas) empieza a descender. Durante la fase de recuperación los niveles permanecerán disminuidos durante horas o días tanto en los esfuerzos prolongados como en los intensos de orientación anaeróbica. Esta inhibición de la testosterona plasmática se atribuye a una inhibición de la hormona luteinizante (LH) que también es afectada al aumentar los niveles de cortisol y hormona adrenocorticotropa (ACTH) (203)(204)(56).

La respuesta hormonal durante el ejercicio agudo de alta intensidad incluye un aumento de la testosterona (que cae drásticamente durante la fase de recuperación) y del cortisol. Cuando el ejercicio físico de alta intensidad se realiza rápidamente, sin respetar el tiempo necesario de recuperación de las respuestas adaptativas anabólicas, las respuestas hormonales son las siguientes (205):

- La testosterona basal disminuye significativamente.
- El cortisol aumenta significativamente.

Se ha observado que la ratio testosterona/cortisol puede llegar a disminuir en 30% sus valores basales sin que por esto se entienda que se produce un sobreentrenamiento. Esta situación representa una recuperación incompleta temporal, siempre que no baje sus niveles absolutos en suero de 0.35×10^{-3} , medida la testosterona libre en nmol/l y el cortisol en

mol/l, sabiendo que los valores normales, en reposo, de este índice oscilan normalmente entre 4.7 – 5.0 (206)(207).

Además, también se ha observado un desarrollo paralelo entre el índice testosterona/cortisol y los cambios que se producen en la fuerza y la potencia por efecto del entrenamiento (208). Un incremento brusco de la intensidad del entrenamiento provoca un incremento de los procesos catabólicos, con disminución de testosterona libre, testosterona total, índice testosterona/cortisol e incremento de cortisol, mientras que en el caso de utilización de cargas ligeras, conlleva un incremento de testosterona libre, testosterona total, índice testosterona/cortisol y disminución del cortisol. Se ha comprobado una disminución importante de la testosterona libre en un grupo de nadadores que incrementó durante dos semanas el volumen de entrenamiento en un 88% (209).

El cortisol es una hormona íntimamente relacionada con el estrés y los procesos catabólicos. Esta hormona parece jugar un doble papel, ya que en bajas concentraciones incrementa el efecto de las hormonas catabólicas, pero cuando se presenta en altas concentraciones incrementa el catabolismo. Sus valores basales son mayores a primeras horas de la mañana y disminuye a lo largo del día de forma significativa, aunque en menor proporción entre los sujetos que se someten a entrenamientos intensos. Con el trabajo excesivamente intenso sus valores se ven claramente aumentados. Al existir un enorme paralelismo entre la concentración de cortisol en plasma y en saliva, especialmente al comprobar su comportamiento, ambos métodos de determinación se pueden considerar como válidos. Los niveles plasmáticos de cortisol oscilan entre los 120-150 µg/l. La secreción de cortisol, oscila entre los 100-150 µg/l a media noche y los 1500-2000 µg/l a primera hora de la mañana, lo que lleva a una tasa normal de secreción diaria de 17 mgr en hombres y de 15 mgr en mujeres (210)(203)(211)(121)(88).

➤ ALTERACIONES DEL HIERRO (Fe).

Con el ejercicio aumentan las demandas de Fe. Si no se atienden adecuadamente se produce una ferropenia, que aparece cuando el contenido total en el cuerpo desciende como consecuencia de situaciones de alta demanda no compensadas. Si disminuye el hierro orgánico, la situación originada se denomina anemia del deportista.

El límite normativo de los valores de Fe plasmático es de 59-158 gr./100ml en hombres y entre 37-145 gr/100ml en mujeres. El hierro juega un papel determinante no sólo en el transporte de oxígeno por medio de la sangre, sino también como cofactor de varios sistemas enzimáticos implicados en el transporte de electrones en la mitocondria y en la fosforilación oxidativa. Cuando las necesidades de hierro aumentan, el organismo en primer lugar utiliza las reservas que tienen las enzimas y la mioglobina, para más tarde utilizar el que lleva la hemoglobina (212).

En general, la carencia de Fe se manifiesta por un cortejo sintomático caracterizado por apatía, fatiga, palpitaciones al ejercicio, síntomas secundarios a la hipoxia tisular, etc (196).

➤ LA UREA SANGUÍNEA.

Los niveles de urea dependen de múltiples factores entre los que destacan la ingestión de proteínas, la orina excretada, la función renal y el esfuerzo al que se someta el sujeto, siendo el producto final de la descomposición de las proteínas, especialmente en una situación de déficit acentuado de sustratos energéticos, particularmente hidratos de carbono.

La urea es un excelente indicador de la situación catabólica del organismo (213), especialmente después de esfuerzos aeróbicos superiores a los 30', lo que indica un incremento de la gluconeogénesis frente al déficit de glucógeno. Una persistente situación en la que el organismo muestre una elevada concentración de urea después de cargas intensas de trabajo, puede reflejar un desequilibrio en el metabolismo proteico, a la vez que muestra un retardo en la recuperación del estrés motivado por el entrenamiento. Una vuelta a los niveles basales de la concentración de urea señalará un estado de equilibrio y una recuperación completa de la sesión de entrenamiento (214). El uso de la urea como indicador de la fatiga, se realiza de tres formas:

1. determinación de niveles en reposo;
2. determinación antes y después del ejercicio;
3. comparando los valores basales con los de antes y después del entrenamiento.

Un incremento en condiciones basales de la urea sanguínea es señal de un restablecimiento incompleto de la carga del día anterior. Los valores normales se establecen entre 230-270 mgr/l en varones y 150-240 mgr/l en mujeres (es mayor en varones que en mujeres debido al mayor porcentaje de tejido muscular en hombres).

Los esfuerzos anaeróbicos que conllevan un incremento de lactato plasmático superiores a 10 mmol/l, producen aumentos de urea sanguínea durante 1 a 3 días. Por el contrario los esfuerzos alactácidos reducen su concentración durante 3-4 días. Si comparamos los niveles antes y una hora después del entrenamiento, variaciones de 1 mmol/l indican una carga de entrenamiento baja, diferencias de 1 a 2.5 mmol/l suponen una carga media y diferencias mayores de 2.5 mmol/l, indican que la carga ha sido elevada (215).

➤ EL FÓSFORO INORGÁNICO (P_i).

El P_i , procedente de la hidrólisis de la Pcr, se utiliza en sangre para valorar la efectividad de los entrenamientos de fuerza-velocidad y velocidad, a partir de muestras extraídas antes de la carga y 4 minutos después de terminarla. Valores de incrementos del P_i entre 1.5–2.5 mmol / l indican la efectividad del trabajo realizado. En esfuerzos de tipo anaeróbico láctico, aumentos de hasta 0.2 mmol / l en un minuto se consideran un buen indicador y en 0.3 mmol/l como muy bueno, y 0.4 a 0.6 mmol/l como excelente (121).

➤ ALTERACIONES DE POTASIO EN SANGRE.

El potasio (K^+) es el principal electrolito intracelular del organismo humano. Su control puede ser un buen indicador de la situación de las fibras musculares y, por lo tanto, de su potencial capacidad de contracción. Durante un ejercicio físico de intensidad media se produce un ligero aumento del K^+ extracelular, debido tanto a su salida de la célula como a la disminución del volumen plasmático. El aumento de la concentración de K^+ extracelular se hace más marcado cuando la actividad del deportista le conduce hasta el agotamiento (196).

La concentración plasmática es un buen indicador de la composición del líquido extracelular, pero no ocurre así con los depósitos celulares. Las pérdidas de potasio indican la sensibilidad de la célula muscular. Los valores normales en sangre están entre los 3.5 – 5.5 mEq/l, considerándose como límite inferior para deportistas los 4 mEq/l. Cuando los valores descienden de 2.5 mEq/l aparecen los primeros síntomas de fatiga que afectan a la esfera psíquica y al sistema neuromuscular. El atleta acusa irritabilidad, dificultad de contracción, confusión mental, dolores musculares y parestesias. Cuando el proceso es intenso aparecen signos cardiocirculatorios como hipotensión y alteraciones electromiográficas (216).

➤ CONTROL DE CATECOLAMINAS.

Estas hormonas segregadas por la médula suprarrenal, son un perfecto indicador de la actividad simpático-adrenérgica con respecto al ejercicio. Su uso en el ámbito deportivo es a partir de los valores de producción total a lo largo del día, el comportamiento de valores basales o la valoración del índice adrenalina/noradrenalina ya sea en sangre o en orina.

La determinación de la eliminación de catecolaminas durante 24 horas es considerada como el equivalente al trabajo metabólico global. Una reducción de en la eliminación basal de catecolaminas indica un exceso de sollicitación y agotamiento del deportista. Esta afirmación es particularmente válida para la adrenalina (217).

Durante el ejercicio, tanto de fuerza como de resistencia, se produce un aumento de estas hormonas adrenérgicas (adrenalina o epinefrina y noradrenalina o norepinefrina), en función de la intensidad del ejercicio, siguiendo una cinética similar a la del lactato (142). Así, durante la ejecución de entrenamientos superiores a la intensidad del umbral anaeróbico, los valores de las catecolaminas se disparan con incrementos desproporcionados a los que se producían con cargas inferiores al umbral. Algunos investigadores informan del aumento en la concentración de catecolaminas que puede coincidir en el tiempo con el aumento de la concentración de lactato en sangre, proponiendo el término de umbral de catecolaminas (64).

2.3.4.2. Marcadores físicos.

Se incluyen en este apartado todos los parámetros fisiológicos valorados en laboratorio. Estos marcadores nos pueden orientar sobre el nivel de fatiga, la capacidad de recuperación y el impacto o grado de estrés de una carga de trabajo (196).

➤ LA FRECUENCIA CARDIACA (FC)

La frecuencia cardiaca de reposo es un indicador del estrés en los deportistas. Al inicio de temporada existe un incremento de sus valores, pero a medida que el grado de estrés o carga de trabajo recibido es mayor existe un descenso y estabilización de los valores como signo de buena adaptación.

➤ LA MASA CORPORAL

Las variaciones que se producen puede ser otro marcador indirecto de no recuperación, bien por deshidratación o bien por no replección de depósitos de glucógeno o por un grado excesivo de catabolismo.

➤ EVALUACIONES FUNCIONALES EN LABORATORIO

Todos los test que se realizan en el laboratorio o durante el entrenamiento con un estudio de la velocidad, potencia y trabajo, así como la respuesta fisiológica del deportista (FC, lactato, VO_2 máx) se pueden considerar como marcadores físicos.

➤ LA CARGA DE TRABAJO

Quizás sea uno de los más valiosos indicadores de fatiga, evaluados dentro de la planificación del entrenamiento. El entrenador debe conocer el umbral de tolerancia de cada deportista para cada periodo de la temporada, así como el nivel de asimilación o adaptación a las mismas. Para conocer dicho umbral y adaptación es fundamental el seguimiento y monitorización del entrenamiento.

2.3.4.3. Marcadores psicológicos.

Los aspectos psicológicos más asequibles al estudio cotidiano son los referentes a la relación o comportamiento con el entorno deportivo. El estado de irritabilidad, la apatía, labilidad emocional y cambios de comportamiento en conductas habituales son algunos de los aspectos dominantes.

2.3.5. DAÑO MECÁNICO Y MUSCULAR

Durante el entrenamiento y/o la competición se generan microtraumas en los tejidos a nivel muscular. Este tipo de “lesión” genera una respuesta de tipo inflamatorio local y adaptativo frente a las cargas de entrenamiento. Si el volumen y la intensidad del programa de entrenamiento no es el adecuado, y además no se realizan unas adecuadas periodos de recuperación, se puede provocar un estado de sobreentrenamiento.

Este proceso viene producido por un daño muscular, que desencadena una respuesta inflamatoria del sistema inmunológico, como consecuencia de un estado de inflamación local crónico (129). Atendiendo al tipo de contracción, la mayoría de las pruebas disponibles sugieren que la fatiga muscular local en el trabajo excéntrico proviene del daño mecánico, más que los procesos químicos de la contracción muscular (218).

Las contracciones excéntricas tienen un costo metabólico mas bajo que las concéntricas, aunque, la tensión generada a través del número reducido de fibras implicadas es mayor que para las contracciones concéntricas, y suficientemente grande como para producir el daño mecánico en las bandas Z, en el retículo sarcoplásmico o el mecanismo contráctil (219). Se ha constatado una pérdida de fuerza mayor para el tipo de trabajo excéntrico, tanto para la fuerza isométrica máxima como para la fuerza máxima, que la observada con igual cantidad en el trabajo concéntrico. Tras un periodo de recuperación, por encima de las 72 horas, la aparición retardada de hidroxiprolina excretada y la liberación retardada de las enzimas CPK y LDH desde el músculo sugieren que se ha producido una lesión en el tejido, y constituyen una prueba más del trastorno en el sarcolema (220) (221).

La activación de enzimas lisosomiales de fagocitos y plaquetas, junto con la liberación de RL y la inflamación también están implicados en el desarrollo de las lesiones constatadas en el músculo fatigado. Así, inmediatamente después del agotamiento debido a un trabajo intenso y/o excéntrico, las micrografías electrónicas muestran alteraciones en los miocitos. Se puede observar una desorganización de las proteínas contráctiles dentro de las fibras agotadas y melladuras en las bandas Z a intervalos irregulares (222).

Los cambios de la ultraestructura muscular se siguen de una respuesta inflamatoria que es reparada habitualmente tras un periodo de adaptación e intensidades de ejercicio adecuados a las posibilidades musculares de cada individuo. Los procesos de adaptación son más eficaces cuando el músculo ya ha sufrido diferentes ataques, haciendo que éste se haga más resistente al daño debido a un reclutamiento de unidades motoras más eficaz (223). Sin embargo, cuando el ejercicio se mantiene, no se generan los estímulos pertinentes por afectación de las unidades motoras, y no se instauran las terapias reparadoras pertinentes con el tiempo de actuación necesario, desarrollándose daño y destrucción muscular (rabdomiolisis) (223)(141).

En resumen, la contracción muscular repetida en modo inusual, o con un nivel de sollicitación que supera la resistencia mecánica de las estructuras musculares, especialmente si incorpora un componente excéntrico importante, da lugar a una lesión ultraestructural que afecta a las fibras musculares y al tejido conjuntivo muscular, liberando sustancias que atraen a las células inflamatorias, las cuales actúan en el proceso de recuperación.

2.3.6. EL SOBREENTRENAMIENTO

2.3.6.1. Conceptos generales

La actividad física conduce a alteraciones de la homeostasis sistémica, es decir, a variaciones de las funciones fisiológicas y psicológicas. Durante el periodo de entrenamiento y competición los requerimientos del organismo son intensos y mantenidos a lo largo del tiempo, obligando a establecer unos periodos de recuperación y regeneración tisular que si no son respetados conducen a la fatiga (48). Generalmente, el modelo de entrenamiento usado se basa en la idea de que el ejercicio físico conduce a un desequilibrio

en la homeostasis celular (224)(225). Este ejercicio que induce los cambios se asume como el principal estímulo del inicio de respuestas fisiológicas para restaurar la homeostasis e inducir adaptaciones al entrenamiento.

Existe una mínima diferencia entre entrenar lo justo para conseguir una excelente preparación y realizar una preparación excesiva, conduciendo al deportista a una situación de fatiga crónica y finalmente al síndrome de sobreentrenamiento.

El término sobreentrenamiento se ha empleado para definir un estado que se caracteriza por la persistencia del deterioro de la capacidad de rendimiento a pesar de reducir considerablemente el estímulo de entrenamiento, es decir, constituye un desequilibrio entre entrenamiento y recuperación, ejercicio y capacidad de ejercicio, estrés y tolerancia al estrés. Presuntamente los procesos de recuperación no paran cuando se restaura la homeostasis, sino que continúan hasta alcanzar una supercompensación (225). El mejor momento para el siguiente entrenamiento es cuando la supercompensación ha alcanzado su mayor nivel.

En cualquier caso, es poco el conocimiento que tenemos sobre la valoración de los procesos de recuperación y de adaptación. Esto se debe a que no disponemos de mediciones del entrenamiento que nos permitan obtener información sobre los diferentes componentes de los procesos de recuperación (226).

La preparación del deportista tiene como finalidad la planificación de los estímulos del entrenamiento, con miras al objetivo fundamental que es el de la competición, intercalando entre las cargas de entrenamiento periodos de recuperación adecuados y controlados para enfrentarse a la competición en las mejores condiciones y así obtener el óptimo rendimiento (227). La dificultad estriba en establecer la diferencia entre entrenar lo justo para conseguir el mejor estado de forma posible sin perjudicar la salud y realizar una preparación excesiva, que puede provocar daño muscular, lesiones, sobrecargas, o una combinación de estos procesos abocando al sujeto a una situación de fatiga aguda, crónica y finalmente sobreentrenamiento (228).

Existen múltiples teorías e hipótesis, no unificadas, para explicar adecuadamente los mecanismos y cambios que se asocian al desencadenamiento del sobreentrenamiento (129). De entre las diferentes hipótesis, a continuación citaremos algunas de ellas, como la sugerida por la dominancia del sistema nervioso simpático o por su antagonista, el sistema

nervioso parasimpático (229); la noción del estrés con agentes estresores que generan un estado de resistencia (fase de alarma) y las adaptaciones producidas por la resistencia del cuerpo (fase de resistencia) (230); algunos investigadores destacan la disminución de los niveles circulantes del triptófano (231); investigaciones recientes abogan por la hipótesis de las citoquinas, sugiriendo que el ejercicio induce microtraumas en el sistema músculo esquelético provocando una respuesta de inflamación local. Si existe una inadecuada recuperación se inicia el desarrollo del sobreentrenamiento, llegando esta inflamación local a crónica, con una consiguiente descarga de mediadores inflamatorios y de citoquinas que causan la inflamación sistémica (232)(129).

Desgraciadamente, el síndrome de sobreentrenamiento (SEE) es un problema bastante frecuente entre deportistas que entrenan y compiten a importantes niveles de exigencia. Las consecuencias del SEE son sufridas por gran número de deportistas en prácticamente todas las modalidades deportivas: el 60% de los corredores de larga distancia lo han sufrido al menos una vez durante su carrera deportiva (233); el 21% de los componentes del equipo de natación de Australia a mitad de temporada (234) ; el 33% de los componentes del equipo de baloncesto indio durante un periodo de entrenamiento de 6 semanas, y más del 50% de un equipo de jugadores de fútbol semiprofesionales tras 4 meses de temporada (235).

La importancia de un entrenamiento óptimo se ilustra claramente en las pequeñas diferencias en el rendimiento entre los ganadores y los perdedores en competiciones de alto nivel (236). Cuando el ejercicio y la alteración homeostática asociada no se corresponde con la recuperación adecuada, el deportista en realidad está trabajando demasiado o entrenando demasiado y puede producirse un sobreesfuerzo o sobreentrenamiento.

Los síntomas que se han descrito en los sujetos diagnosticados con SEE son muy variables e incluso contrapuestos, pudiendo sufrir insomnio o hipersomnia, bradicardia o taquicardia, apatía o irritabilidad, aumento o disminución del metabolismo basal, etc., no obstante se ha intentado asociar el sobreentrenamiento con cambios en la concentración basal o en la respuesta al esfuerzo de varias hormonas (catecolaminas, hormonas tiroideas, cortisol, etc.), aminoácidos (glutamina), enzimas (transaminasas y creatina quinasa, principalmente) y citoquinas (IL-6).

2.3.6.2. Sobreentrenamiento: Definición y conceptualización

En la literatura no siempre aparece este concepto claramente definido y diferenciado, pudiendo encontrar confusión en torno a este término, por ejemplo, respuestas provocadas por el sometimiento a altas cargas de entrenamiento que buscan conseguir adaptaciones a corto plazo, de estados de sobrecarga (*overreaching*), o de síndrome de sobreentrenamiento (*overtraining*). En el primer caso (*overreaching*), nos referimos a los estados de cansancio que siguen a cualquier ejercicio. El segundo (*overtraining*) hace referencia a una disminución del rendimiento, más o menos mantenida, que aparece por un corto período de tiempo, pero al que posteriormente le sigue un proceso de supercompensación que incrementará la capacidad de rendimiento (237).

En ocasiones, el nivel de fatiga que alcanza el deportista, roza niveles patológicos, caracterizados por un empeoramiento importante de la capacidad de rendimiento a pesar de seguir entrenando. Estas situaciones son las que dan lugar a la aparición del sobreentrenamiento. El sobreentrenamiento es definido como una acumulación del estrés generado por el entrenamiento que provoca una disminución de la capacidad de rendimiento durante varios días e incluso semanas (238)(227)(239)(240)(241). Este estado se produce por un desequilibrio entre el entrenamiento y la recuperación del mismo.

Se puede entender el sobreentrenamiento como parte de un ciclo negativo de entrenamiento el cual incluye los siguientes componentes (121):

1. Estrés de entrenamiento.
2. Cansancio.
3. Exceso de fatiga.
4. Apatía, descenso del estado de ánimo.
5. Abandono del entrenamiento.

Los niveles de fatiga están relacionados con la intensidad del esfuerzo y el grado de entrenamiento del deportista en que es aplicado. Aunque históricamente no ha existido una terminología uniforme para definir estos fenómenos, algunos investigadores no han diferenciado entre procesos normales de respuesta a altas cargas de entrenamiento que buscan adaptaciones a corto plazo, con estado de sobreentrenamiento y fatiga acumulada (121). Así cuando el nivel de fatiga al que llega un deportista roza un estado patológico, esto se define como sobreentrenamiento (overtraining), produciéndose una disminución de la capacidad de rendimiento como consecuencia de una aplicación desproporcionada de cargas de entrenamiento (238)(227)(239)(240).

En definitiva, una combinación de elevadas cargas de entrenamiento, junto a grandes exigencias competitivas y, a su vez, asociadas temporalmente a una falta de descanso para su recuperación y regeneración (242)(245).

Además, tenemos que sumar otros factores estresantes diferentes del entrenamiento (factores no entrenables) como factores sociales, educacionales, ocupacionales, económicos, nutricionales, los viajes, etc., o incluso la monotonía del entrenamiento, incrementando así el riesgo de aparición de sobreentrenamiento (241).

El sobreentrenamiento es, por tanto, la consecuencia de la no recuperación del organismo, asociada a síntomas muchas veces contrapuestos. Si en una situación de estas características no se incorporan los tiempos de descanso necesarios, o no se aplican los procesos de recuperación adecuados, se puede caer en la antesala del síndrome de sobreentrenamiento, caracterizado por síntomas tan inespecíficos que ni siquiera se han podido establecer criterios diagnósticos claramente aceptados por la comunidad científica.

Hay que tener presente, además, que el sobreentrenamiento presenta unas características específicas para cada tipo de entrenamiento (240). Así, no podemos pensar que será lo mismo el resultado de cargas aeróbicas que anaeróbicas, ni tampoco los efectos de cargas psicológicas o afectivas que las de origen físico. En ocasiones, no es la carga en sí misma la que conduce al estado de sobreentrenamiento, sino su forma de aplicación, lo que justifica una planificación deportiva adecuada.

2.3.6.3. Sobrecarga a corto plazo, overreaching, sobresolicitación o fatiga muscular subaguda

El objetivo del entrenamiento es mantener y/o elevar el nivel de rendimiento, para ello se pone en marcha un programa de entrenamiento con la finalidad de conseguir los objetivos propuestos. Estos entrenamientos se administran en unidades denominadas sesiones de entrenamiento, en donde el organismo es sometido a una serie de ejercicios con la finalidad de estimular reacciones orgánicas que determinen un aumento de la capacidad de rendimiento.

La respuesta inicial a la sesión de entrenamiento suele ser una disminución de la capacidad funcional transitoria y es la primera fase del sobreentrenamiento. Esta incompleta recuperación es fácilmente reversible y normalmente hablamos de sobrecarga (overreaching). La situación de sobrecarga suele aparecer tras algunos días de entrenamientos duros. En algunas ocasiones esta sobrecarga es inducida deliberadamente en un intento por obtener un incremento en la supercompensación, es decir, cambios funcionales y/o estructurales que aumentan las reservas funcionales y la capacidad máxima de rendimiento, en definitiva, son adaptaciones fisiológicas al entrenamiento. La sobrecarga se asocia generalmente a la fatiga muscular. Se piensa que esta fatiga es causada por una insuficiente recuperación metabólica y una disminución en los fosfatos ricos en energía (244)(245).

En relación al pronóstico y duración del sobreentrenamiento, se diferencia entre sobrecarga u overreaching o fatiga muscular subaguda que muy a menudo forma parte de un proceso de entrenamiento normal o intenso de sobreentrenamiento a largo plazo o crónico. Éste último puede conducir al deportista a un cuadro clínico conocido como síndrome de Bournout o síndrome de sobreentrenamiento (SEE), o fatiga crónica. La cuestión decisiva es conocer dónde está el límite entre overreaching o sobreentrenamiento crónico (246)(236)(242).

La eficacia del entrenamiento viene definida por las características del deportista y del programa de entrenamiento. Si se considera el principio de alternancia en la carga de entrenamiento, días duros y días suaves y por lo menos se incluyen dos días de descanso en un periodo de tiempo menor de tres semanas con una elevación de los niveles de carga total

del entrenamiento, tan sólo existe el riesgo de una pérdida de rendimiento transitoria. Es lo que podríamos denominar *overreaching* o fatiga subaguda o sobreentrenamiento a corto plazo (241), caracterizado por (48):

- Un desequilibrio temporal entre entrenamiento y recuperación: se nota por el hecho de que la fatiga no desaparece con el descanso normal.
- Una reducción o estancamiento de la capacidad de trabajo a intensidades en torno al umbral anaeróbico.
- Reducción en la máxima capacidad de ejercicio.
- Incompetencia transitoria frente a la competición.

Si nos encontramos en una situación de estas características (*overreaching*), y no se aplican las cargas de trabajo idóneas, las pausas necesarias o procesos de recuperación y regeneración adecuados, se puede caer en la antesala del síndrome de sobreentrenamiento (247). Esta situación (SEE), requerirá semanas o meses en los que las cargas se verán drásticamente reducidas, al menos del 50% o incluso podría ser necesario un estricto descanso que permita una completa y adecuada recuperación (248).

2.3.6.4. Síndrome de sobreentrenamiento (SEE)

La respuesta de un deportista a una sesión de entrenamiento está influida por las sesiones precedentes, siendo las características más importantes de la sesión de entrenamiento la intensidad y el volumen, aunque también influye a la respuesta de la sesión otros muchos factores como: la distribución de los ejercicios, la hora del día en la que se efectúa el entrenamiento, la alimentación antes y después, la frecuencia de las sesiones, el descanso entre sesiones, las cualidades físicas a mejorar, etc.

La aparición de una situación de fatiga subaguda o sobrecarga (*overreaching*) y su transición a sobreentrenamiento se va a producir de forma gradual, atendiendo a que las cargas de entrenamiento hayan sido las adecuadas o no, en cuanto a progresivas, específicas e individualizadas a cada sujeto.

Se supone que el síndrome de sobreentrenamiento (SEE), es inducido cuando el hipotálamo no puede contrarrestar todo el estrés al que se enfrenta. Esto conduce a una disfunción del sistema neuroendocrino (249), mientras que también podemos encontrar cambios en el comportamiento (250)(197)(236)(233).

Entre las numerosas causas relacionadas con el estado de sobreentrenamiento, podemos destacar las siguientes:

- Errores en la organización de las estructuras intermedias en que se organiza el plan de entrenamiento (microciclos, mesociclos, etc.)
- La utilización insuficiente de los métodos de recuperación.
- Aumento demasiado rápido de las exigencias de entrenamiento.
- Aumentos muy bruscos de las cargas de entrenamiento después de descansos involuntarios (lesiones, enfermedades).
- Uso excesivo de cargas de alta intensidad.
- Requerimientos técnicos complejos sin las pausas de recuperación necesaria.
- Participación en numerosas competiciones de alto rendimiento.
- Alteraciones frecuentes de los hábitos de vida por exigencias de la práctica deportiva.
- Descuido en el entrenamiento invisible (falta de sueño, tabaquismo, alimentación deficiente, alcoholismo, malas condiciones de vida, etc.) (130).

Algunos autores consideran que el síndrome de sobreentrenamiento es una respuesta ante un excesivo estrés musculoesquelético, asociado con una insuficiente recuperación, que puede inducir una respuesta inflamatoria aguda local, pudiendo evolucionar hacia una inflamación crónica y producir una inflamación sistémica. Esta inflamación sistémica involucra la activación de los monocitos circulantes, sintetizando grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias, IL-1, IL-6 y TNF α , y viene acompañada de cambios en el sistema inmunológico relacionados con una inmunosupresión (129)(251).

En definitiva, este síndrome se puede definir como una compleja combinación de señales y síntomas psicofisiológicos de una naturaleza de mayor alcance que la simple fatiga, que indica una tendencia a la lesión celular, agotamiento profundo de las fuentes energéticas (combustible), un deterioro de los mecanismos de defensa corporales (alteraciones del sistema inmunológico), alteraciones neurológicas y endocrinas (48).

2.3.6.5. Patogénesis y síntomas del SEE

El síndrome de SEE comprende todos los aspectos de la fatiga central y periférica, y se produce como resultado de la exageración en el entrenamiento, lo que produce un deterioro global en la respuesta a la adaptación del organismo frente a las cargas de entrenamiento (48). En la literatura podemos comprobar un elevado número de síntomas que se asocian al sobreentrenamiento (Fig. 6), algunos autores los han categorizado y le otorgan a este síndrome la capacidad de disminuir:

- ▶ El rendimiento fisiológico.
- ▶ El procesamiento de la información (a nivel psicológico).
- ▶ El sistema inmunológico.
- ▶ Modificaciones de diferentes parámetros bioquímicos (197).

Las consecuencias de una inadecuada organización de las cargas de trabajo y los tiempos de regeneración, es decir, un exceso de entrenamiento y competición frente a una recuperación insuficiente, combinado con las diferencias individuales en cuanto a factores generadores de estrés no entrenables (244), son:

1. Déficit de glucógeno (252).
2. Desequilibrio en los procesos anabólicos y catabólicos (253).

3. Desequilibrio neuroendocrino (250)(253).
4. Alteración en la captación de aminoácidos (254).
5. Desequilibrio en el sistema nervioso autónomo (255).
6. También se asocian los síntomas del síndrome de sobreentrenamiento con el exceso de producción de citoquinas producidas por una alteración del sistema inmunológico (256).

| |
|--|
| <p>Rendimiento fisiológico</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Descenso del rendimiento▶ Incapacidad para alcanzar rendimientos previos obtenidos▶ Recuperaciones prolongadas▶ Descensos en los niveles de fuerza muscular▶ Descenso en la capacidad máxima de trabajo▶ Pérdidas de coordinación▶ Fatiga crónica▶ Insomnio y sudores nocturnos▶ Pérdida de apetito <p>Procesamiento de la información</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Sentimientos de depresión▶ Apatía general▶ Inestabilidad emocional▶ Dificultad para concentrarse en el trabajo y entrenamiento▶ Miedo a la competición <p>Sistema inmunológico</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Susceptibilidad aumentada a contraer infecciones y alergias▶ Procesos gripales▶ Heridas que sanan despacio▶ Infecciones bacterianas <p>Bioquímica</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Equilibrio negativo de nitrógeno▶ Concentraciones disminuidas de glucógeno muscular▶ Depleción de minerales (cinc, cobalto, aluminio, selenio, cobre)▶ Cortisol elevado▶ Niveles bajos de testosterona libre |
|--|

Figura 6. Signos y síntomas asociados con el síndrome de sobreentrenamiento (251).

Estas alteraciones en diferentes procesos fisiológicos son la causa de la aparición en deportistas sobreentrenados de una serie de síntomas tales como (233)(246)(226)(257)(249)(258)(251):

- a) Persistente disminución del rendimiento.
- b) Persistente índice de fatiga elevado.
- c) Alteraciones en el estado de ánimo
- d) Aumento del índice de infecciones.
- e) Supresión de la función reproductora.
- f) Inestabilidad emocional.
- g) Disminución de la motivación.
- h) Dificultades para dormir.

2.4. EJERCICIO FÍSICO Y SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmunológico es el que permite el reconocimiento de lo propio frente a lo extraño y por tanto, es el encargado de defendernos ante los procesos infecciosos y frente a la malignización de las células propias. Es un sistema fisiológico que, con todo ello participa en el mantenimiento de la homeostasis corporal y consecuentemente en la salud del individuo. La característica biológica esencial y distintiva de este sistema es la capacidad que algunos de sus componentes tienen para reconocer de forma específica estructuras moleculares o antígenos y desarrollar una respuesta efectora frente a estos estímulos, provocando su destrucción o anulación funcional. La acción del sistema inmunológico es esencial en la defensa ante infecciones y procesos tumorales.

La eficacia de esta respuesta se fundamenta en la activación de células efectoras, que incluyen a los linfocitos y a las presentadoras de antígenos o accesorias, y también en la producción de anticuerpos (259). Sin embargo, la inadecuada generación de esta respuesta puede producir efectos letales en el propio huésped, provocando reacciones inflamatorias y daño tisular (260).

La práctica de ejercicio físico supone una actividad que incide en la homeostasis corporal, favoreciendo el aumento de los niveles de antioxidantes intracelulares en las células inmunitarias y, por consiguiente, su función. No obstante, un ejercicio con sobreentrenamiento produce una disminución de esos niveles intracelulares, con una consecuente menor función inmunitaria. Los efectos que el ejercicio físico puede causar van a depender del tipo, intensidad, duración del ejercicio, del estado del individuo, momento de la valoración y estrés producido (261).

La existencia de una estrecha relación entre el ejercicio y el sistema inmunológico se ha comprobado científicamente en las últimas décadas. Recientes estudios han demostrado que la realización de ejercicio moderado puede estimular la eficacia del sistema inmunológico (262), provocando diversos beneficios sobre la salud, entre los que destacan la mejoría del sistema cardiovascular, de la función respiratoria, del tono muscular, disminuye el estrés, mejora el estado de ánimo y favorece la estabilidad emocional, mejora del control metabólico, del peso corporal y también podemos hablar de otras consecuencias

beneficiosas como la facilitación de la función inmunológica y la mayor resistencia a las infecciones de los deportistas (180).

Sin embargo, un ejercicio físico intenso y de larga duración conduce a cambios funcionales del organismo, entre los que pueden destacarse las modificaciones que experimentan los mecanismos inmunológicos (48), provocando que los deportistas sometidos a un entrenamiento severo e intenso presenten mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones leves, como consecuencia de padecer un estado de inmunosupresión (263)(264). Por ende, cualquier patología producida por microorganismos, por leve que sea desde una perspectiva clínica, se asocia con un descenso del rendimiento en atletas (265)(266).

2.4.1. EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Los efectos que el ejercicio físico puede causar en un sistema fisiológico como el sistema inmunológico va a depender de la propia complejidad del mismo y de las variadas influencias del mismo atendiendo a la duración, volumen e intensidad del ejercicio entre otros factores a considerar.

Hay que tener en cuenta que el ejercicio físico es un modelo de estrés clásicamente establecido, y por consiguiente es estimulador del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con la consecuente producción de hormonas liberadoras de corticotropina (CRH), hormona adrenocorticotropa (ACTH) y glucocorticoides, así como la estimulación del sistema nervioso simpático y el aumento en la descarga de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) que contribuyen ampliamente a modificar parámetros de salud, como la respuesta inmunológica (65)(267)(268). Esta respuesta se refleja en modificaciones bioquímicas, endocrinas, hematológicas, fisiológicas, etc., que pretenden llevar al organismo a su situación homeostática favorable.

No hay un acuerdo unánime al respecto, pero la tendencia más generalizada habla de un aumento de la influencia del ejercicio físico agudo sobre el sistema inmunológico encontrándose un aumento de los leucocitos circulantes, es decir, una leucocitosis (269)(270). Parece demostrado que la leucocitosis es proporcional a la concentración

plasmática de las catecolaminas, que aumentan con la intensidad y duración del ejercicio físico (271)(272).

En un estudio realizado sobre las variaciones que experimenta la funcionalidad de las células inmunitarias, concretamente tres tipos fundamentales: los linfocitos, los fagocitos y las células natural killer (NK), con diversas modalidades y programas de ejercicio, tanto en seres humanos como en animales de experimentación, los resultados encontrados se pueden resumir en (261):

- ▶ La función de las células fagocíticas (macrófagos peritoneales en el caso de los animales de experimentación y neutrófilos circulantes en los humanos) únicamente algunos ejercicios agudos y estresantes disminuyeron su funcionalidad, mientras que otros ejercicios agudos y el entrenamiento lo aumentaban. No obstante un sobreentrenamiento, tanto en animales de experimentación como el que manifiestan los deportistas de alta competición, consigue disminuirla.
- ▶ En cuanto a la funcionalidad de los linfocitos (de distintos órganos inmunocompetentes en los animales y de sangre periférica en humanos), únicamente un entrenamiento moderado aumenta la actividad de los mismos, mientras que tanto los ejercicios agudos como el entrenamiento forzado o el sobreentrenamiento la inhiben.
- ▶ Respecto a la función de las células NK (de las mismas localizaciones que los linfocitos), el entrenamiento mejora dicha función mientras que los ejercicios agudos no la afectan o la disminuyen.

Se podría generalizar diciendo, en relación al efecto del ejercicio en la función inmunitaria, que un ejercicio intenso y prolongado es perjudicial, mientras que el moderado no influye o es beneficioso, y siempre teniendo en cuenta que el estado fisiológico del individuo que va a realizar un ejercicio, así como si es sedentario o deportista.

Estas alteraciones de la función inmunológica se pueden acompañar de alteraciones generales y tisulares locales que cursan con patología inflamatoria. La hipertermia originada con el ejercicio físico, estimula la síntesis de mediadores inmunológicos (citoquinas), que

son capaces de provocar un incremento de las proteínas de fase aguda y de la proliferación de linfocitos (64)(273).

2.4.2. SISTEMA INMUNOLÓGICO Y RADICALES LIBRES DE OXÍGENO

Los RL de oxígeno que se originan en nuestras células en esa utilización del oxígeno, sobre todo durante contracciones musculares intensas (274), son altamente reactivos y por ello dañan todos los tipos de biomoléculas, esto es, lipídicas, proteicas y el material genético de las células (275). Puesto que la mayor producción de RL tiene lugar en la parte de la célula que lleva a cabo la respiración, la mitocondria, ésta resulta ser la principal diana de los mismos.

Parece cada vez más confirmado que el daño mitocondrial producido por los RL origina una pérdida de capacidad energética en las células y muerte de las mismas (276), que se ve acentuada con el proceso de envejecimiento, declinando la capacidad oxidativa muscular con el paso de los años (277).

Ante esta toxicidad del oxígeno, las células han desarrollado una serie de defensas antioxidantes que impiden la formación de radicales o neutralizan a los mismos una vez generados. No obstante, estos sistemas defensivos no son perfectos y cuando la producción de ROS supera las defensas antioxidantes se produce un estrés oxidativo con el consecuente daño celular y apoptosis (277). Además, hay que tener en cuenta que las células inmunitarias son particularmente sensibles a la oxidación debido, entre otras cosas, al alto porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados que tienen sus membranas. Por ello, si en cualquier célula del organismo es importante preservar el mencionado equilibrio, más lo es en las células de nuestro sistema defensivo, en las que dicho equilibrio puede determinar su capacidad funcional.

A pesar de lo indicado, hay que tener en cuenta que el oxígeno es imprescindible para la vida y que la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) es un proceso normal en la vida de los organismos aeróbicos (278), siendo los leucocitos activados una fuente importante de oxidación. Las ROS en determinadas cantidades, son necesarias para muchos procesos fisiológicos.

Por tanto, el funcionamiento de nuestro organismo se basa en un perfecto equilibrio entre niveles pro-oxidantes y de antioxidantes y es la pérdida de este equilibrio, por un exceso en la producción de los primeros o por una menor disponibilidad de los segundos, lo que conlleva al estrés oxidativo que subyace a la enfermedad. En este sentido, hay toda una serie de estudios que indican que la incorporación in vitro o la suplementación in vivo con diferentes antioxidantes exógenos mejora significativamente la función del sistema inmunológico (279).

Los antioxidantes estimulan las funciones que se encuentran deprimidas y disminuyen las que están muy estimuladas, siendo, por tanto, restauradores de los niveles más apropiados de función inmunitaria en situaciones que se encuentran alteradas por un estrés oxidativo como sucede con el ejercicio intenso y de larga duración, actuando pues como inmunomoduladores (280).

2.4.3. RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y EL SISTEMA NEUROENDOCRINO

Durante el ejercicio y la actividad física energética tienen lugar en el organismo numerosos cambios metabólicos y hormonales. Aumenta la actividad nerviosa simpática y los niveles en sangre de algunas hormonas como la adrenalina, noradrenalina, vasopresina, glucagón, cortisol, adrenocorticotropa (ACTH), tirotrópina (TSH) y hormona del crecimiento (GH). Muchos de estos cambios se consideran como componentes de la respuesta al estrés. Estas hormonas poseen diversos efectos inmunomoduladores, por lo que es factible plantear que las variaciones inducidas por el ejercicio en su producción tengan efectos en la función linfocitaria (45). La intervención de estas células inmunocompetentes, se produce como consecuencia de las adaptaciones mediadas por el ejercicio físico intenso. Parece evidente pensar que existe una clara relación entre el sistema inmunológico y el neuroendocrino.

Con bases biológicas semejantes se implica a las catecolaminas y a los neuropéptidos en el comportamiento linfocitario. La respuesta más inmediata al esfuerzo es el incremento en la actividad adrenosimpática inducida por el ejercicio físico intenso que

conduce a un marcado incremento en las concentraciones sanguíneas de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina (48). Los niveles de estas hormonas en sangre aumentan exponencialmente con la intensidad y duración del ejercicio. Las catecolaminas tienen su papel en la modulación inmunológica tras el ejercicio ya que provocan leucocitosis y linfocitosis, afectando también el número, como la función de los linfocitos circulantes (269). Podemos decir que el efecto general de la acción de la descarga de catecolaminas como respuesta al estímulo provocado por la práctica de ejercicio físico es un efecto inmunosupresor (269)(64).

La ACTH aumenta con el ejercicio, estimulando la producción de la principal hormona adrenocortical, el cortisol, que intensifica la movilización de los ácidos grasos libres y la gluconeogénesis.

Además, debido a la excitación y estimulación del eje simpático-adrenal, se produce simultáneamente una descarga de corticoesteroides que afectan al sistema inmunológico, provocando una respuesta de inmunosupresión. Los corticoesteroides producen un descenso en la proliferación de linfocitos, un descenso en producción de Interleuquina-2 (IL-2) y una disminución de la expresión de receptores para la IL-2 (281)(282). La contundencia de esta respuesta depende de la intensidad, duración del ejercicio y de las características del sujeto, ya que estos factores serán los que determinen la liberación de corticoesteroides y sus niveles sanguíneos.

El nivel de otras hormonas también se modifica por el ejercicio físico. La aldosterona y la hormona antidiurética, así como las hormonas sexuales, pueden afectar a las funciones del linfocito por su influencia en el balance hidroelectrolítico o en la síntesis y maduración de las células de la médula ósea (45).

El ejercicio físico intenso provoca el desencadenamiento de una respuesta de tipo inflamatorio, lo que a su vez estimula la secreción adrenocortical y, por ende, activación de las células inmunocompetentes (269). Estas células también se ven afectadas por la hormona del crecimiento (GH) y la prolactina (PRL) (283). Los linfocitos expresan receptores para la GH. La prolactina se une a receptores específicos de varias clases de linfocitos, siendo su proliferación estimulada por citoquinas, constituyendo a su vez un factor de crecimiento para las células linfoides (284).

El sistema inmunológico además de su función de protección y defensiva ante agentes nocivos mediante su identificación y destrucción, también tiene la función de comunicar al sistema nervioso central y neuroendocrino la situación de los procesos inflamatorios. Por ejemplo, Las citoquinas, entre otras funciones, tienen un papel importante como neuroinmunomodulador que se observa en la respuesta inflamatoria.

Debido al proceso inflamatorio muscular generado por el ejercicio físico, las modificaciones en el sistema inmunológico acarrearán a su vez cambios a nivel sistémico como hipertermia, astenia, predisposición a infecciones, insomnio, fatiga y alteraciones tisulares que conducen a pérdida de rendimiento deportivo (285).

Por consiguiente, este conjunto de hallazgos demuestran que el ejercicio físico mantenido produce importantes efectos sobre la función linfocitaria e incluso podrían existir diferencias en esta respuesta en función del género tal y como apuntan algunos estudios realizados en ratones de laboratorio (286). La alteración del sistema inmunológico puede influir, sobre todo, a través de la anómala producción de citoquinas, en la producción de daños tisulares y disminución en el rendimiento. Es decir, la alteración del sistema inmunológico puede implicarse en la patogenia de las lesiones musculares y en el estado sistémico de inflamación. A su vez, las alteraciones tisulares pueden perpetuar y ampliar la disfunción del sistema inmunológico, desencadenada inicialmente por variaciones hormonales, metabólicas y neuropsicológicas, en definitiva, las alteraciones del sistema inmunológico participan en el mecanismo de fatiga muscular (180)(192).

2.4.4. RELACIÓN DE LA FATIGA MUSCULAR CON LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA AL EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio intenso y prolongado puede provocar alteraciones del sistema inmunológico induciendo una inmunosupresión, tanto en condiciones basales como después del ejercicio máximo, que parecen estar asociadas con descensos en la capacidad de resistencia y del rendimiento físico (119)(287).

La fatiga es un hecho que comúnmente aparece en los deportistas tras largos periodos de entrenamiento o durante las competiciones. Su aparición conlleva una serie de

signos y síntomas caracterizados por una pérdida de fuerza con hiperexcitabilidad muscular, alteraciones metabólicas y electrolíticas, y alteraciones neuroendocrinas, todo lo cual conduce a un descenso del rendimiento físico (141). En estas condiciones se origina un importante grado de estrés físico y psíquico, con diversas consecuencias patológicas (288). Entre estas se incluyen la importante afectación muscular (inflamación y daño tisular), que se hacen más importantes a medida que el estado de fatiga se prolonga en el tiempo.

Es decir, se produce un proceso de deterioro del sistema inmunológico, que cursa con un inadecuado control de su función con participación en la patogenia de los fenómenos inflamatorios (114)(193)(289)(269). En general, estas alteraciones de la función inmunológica vienen acompañadas de modificaciones sistémicas caracterizadas por hipertermia, astenia, predisposición a infecciones, fatiga y alteraciones locales tisulares con patología inflamatoria, que conducen a dicho descenso del rendimiento físico (45).

En el sistema inmunológico se han detectado diferentes anomalías asociadas a la fatiga muscular, estas alteraciones incluyen las implicadas en la regulación de la producción de las subclases de inmunoglobulinas (Ig) (290). Se ha observado que cuando aumenta el volumen e intensidad del entrenamiento, en deportistas entrenados, se produce una reducción de los niveles salivares de IgA acompañado de variaciones en las subpoblaciones linfocitarias (291).

Para explicar los mecanismos implicados en la fatiga mediada por mecanismos inmunológicos, varios autores apuntan a anomalías asociadas del sistema neuroendocrino que se implicarían de forma directa (194). La influencia del ejercicio agudo sobre el sistema inmunológico muestra una leucocitosis o aumento del número de leucocitos circulantes (270)(292). El nivel de la leucocitosis parece estar relacionado con diversas variables entre las que se encuentra el grado de estrés experimentado por el individuo (48), siendo esta leucocitosis proporcional a la concentración plasmática de catecolaminas, que aumentan con la intensidad y duración del ejercicio físico (45).

Diversos estudios sugieren que alteraciones del sistema inmunológico puede estar implicadas en mecanismos de fatiga derivados del aumento de la intensidad y volumen de entrenamiento, observándose modificaciones significativas en la distribución linfocitaria así como del tráfico linfomonocitario y de su estado de activación, todo ello unido a alteraciones en la concentración plasmática de diversas citoquinas. Varios autores han

observado descenso del número de linfocitos T CD4 o células cooperantes y aumento de las células NK circulantes (293)(294). Las anomalías cuantitativas en la distribución leucocitaria se acompañan de alteraciones funcionales diversas. Estas incluyen respuestas de activación y proliferación defectuosas de linfocitos T, e incluso apoptosis linfocitaria (295).

Además, el sistema inmunológico, a través de los linfocitos, células especializadas en reconocer las macromoléculas extrañas de agentes infecciosos, produce, en las fases tempranas de la inflamación tisular provocada por un ejercicio intenso, anticuerpos y otros productos químicos (Interleuquinas) que pueden aumentar el potencial de la respuesta inmunológica global. Las más claramente implicadas son: IL-1, TNF α , IL-6 y el factor estimulante de los hepatocitos (HSF) (292)(296)(297)(298).

Estas situaciones tienen repercusiones sistémicas y locales que implican un descenso del rendimiento físico y la aparición de fatiga muscular. Otro de los mecanismos responsables parece ser la disminución de los depósitos de proteínas musculares, hecho atribuido al aumento en la producción de TNF α (48)(299).

Este conjunto de hallazgos demuestran que el ejercicio físico de larga duración produce importantes efectos sobre la función linfocitaria, pudiendo influir sobre todo en la anómala producción de citoquinas (entre las que se incluyen las secretadas por las células accesorias y por diversas poblaciones linfoides y de forma preferente los linfocitos T), en la producción de daños tisulares, y por ende, en una disminución acusada del rendimiento. En definitiva, la alteración del sistema inmunológico puede implicarse en la patogenia de las lesiones musculares y en el estado sistémico de inflamación, como consecuencia del aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias (300).

Existe información indicando que las alteraciones inmunitarias observadas en los deportistas parecen estar relacionadas con los subsiguientes descensos en la capacidad de resistencia y disminución del rendimiento físico-deportivo (141)(301). El conocimiento de las modificaciones del sistema inmunológico, originadas por la actividad físico-deportiva continuada a lo largo de la temporada de competición, puede permitir la instauración de medidas terapéuticas o preventivas que eviten las complicaciones asociadas a la práctica deportiva y favorezcan la mejora del rendimiento físico de los deportistas (302).

2.5. MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA FATIGA Y EL SEE

2.5.1. AYUDAS ERGOGÉNICAS

2.5.1.1. Introducción y concepto

El objetivo prioritario tanto de entrenadores como de deportistas, suele centrarse en la consecución de ventajas, que aunque leves, puedan asegurar de alguna forma, la victoria competitiva, siendo ésta, una actitud que justifica en gran medida, el interés progresivo que viene suscitando en nuestra sociedad actual, el empleo de ayudas ergogénicas.

La palabra ergogenia procede de los vocablos griegos “ergos” que significa trabajo, y “genan” que significa generar, y se puede definir como el procedimiento o agente que mejora la producción, el control o la eficiencia de la energía, y proporciona al deportista una ventaja que le permite rendir por encima y más allá de lo que conseguiría con su habilidad natural o con el entrenamiento (303).

En el extremo opuesto, aquellas manipulaciones capaces de ejercer un efecto negativo sobre el rendimiento físico, reciben la denominación de ergolíticas. Realmente, el concepto de ergogenia actualmente es más amplio, e incluye la utilización de cualquier elemento que tenga como objetivo obtener un mejor rendimiento deportivo o una limitación de las consecuencias negativas del entrenamiento o la competición y no sólo las clásicas manipulaciones nutricionales y farmacológicas. Hablamos de todo tipo de sustancias o tratamientos físicos, mecánicos cambios tácticos o técnicos, psicológicos, suplementos nutritivos o farmacológicos, todo ello sin perturbar o poner en riesgo la salud del deportista (304).

Los criterios que vienen empleándose para categorizar las ayudas ergogénicas existentes, son muy numerosos (Fig. 7). Aunque a continuación se identifican cinco grupos, en esta revisión solamente se examinarán algunas de las ayudas farmacológicas y nutricionales más utilizadas (305):

- ▶ Ayudas mecánicas (vestimentas, zapatillas, etc.).
- ▶ Ayudas psicológicas (hipnosis, psicoterapia).

- ▶ Ayudas fisiológicas (dopaje sanguíneo).
- ▶ Ayudas farmacológicas (cafeína, antioxidantes, etc.).
- ▶ Ayudas nutricionales (sobrecarga de carbohidratos, creatina, etc.).

| | MECANISMOS DE ACTUACIÓN PROPUESTOS | | | | | | | |
|--------------------------------|---|------------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|---------------------|---|
| | Mejora cardiocirculat Resistencia Aeróbica | Aumento aporte oxígeno | Aporte energía muscular | Aumento masa y fuerza muscular | Modificación peso corporal | Retraso inicio fatiga | Estimulantes SNC | Relajantes Reducen sensación cansancio |
| AGENTES FARMACOLÓGICOS | | | | | | | | |
| Alcohol | X | | X | | | | | X |
| Anfetaminas | X | | | | | X | X | |
| Bloqueantes | X | | | | | | | X |
| Cafeína | X | | X | | | X | | |
| Cocaína/ Marihuana | X | | | | | | | X |
| Diuréticos | X | | | | | | | |
| Nicotina | X | | | | | | | X |
| HORMONAS | | | | | | | | |
| Esteroides Anabólicos | | | | | X | X | | |
| Hormona del Crecimiento | | | | | X | X | | |
| Anticon- ceptivos orales | | | | | | | | X |
| AGENTES FISIOLÓGICOS | | | | | | | | |
| Sales de ac. Aspártico | | | | | | X | | |
| Bicarbonato | | | | | | X | | |
| Dopaje Sanguíneo | X | X | | | | X | | |
| Eritropoyetina | X | X | | | | X | | |
| Oxígeno | X | X | | | | X | | |
| Carga de Fosfato | X | X | | | | X | | |
| AGENTES NUTRICIONALES | | | | | | | | |
| Aminoácidos | X | | X | X | X | X | | |
| Cromo | | | X | X | X | | | |
| Creatinina | | | X | X | X | X | | |
| L-Carnitina | | | X | | | X | | |

Figura 7. Ayudas ergogénicas y mecanismos de actuación propuestos (305)

En la búsqueda del éxito deportivo, la utilización de estos complementos dietéticos ergogénicos se ha instaurado rápidamente como consecuencia de una excesiva preocupación por la mejora del rendimiento en la práctica deportiva de alto nivel, aunque paradójicamente, existe un gran desconocimiento en torno a este ámbito, generando situaciones de abuso, más que de uso, con consecuencias verdaderamente nefastas para la salud.

Aquellos esfuerzos que se realizan para conseguir rendimientos máximos, pueden traspasar los límites del dominio fisiológico, generando un verdadero “síndrome energopresivo” caracterizado por dificultades metabólicas, fatiga, disminución de capacidad de esfuerzo y también, por la aparición de manifiestos estados patológicos (121).

En estas condiciones, la eliminación de catabolitos, acumulados en cantidades tóxicas, debe ser favorecida y la homeostasis debe ser recuperada. El organismo debe ser capaz de lograr este objetivo por sí mismo, aunque para ello necesitará de mucho tiempo y mucha energía. Las ayudas externas tratarán de acelerar y economizar estas acciones favoreciendo la predisposición hacia nuevas cargas de entrenamiento.

El empleo de compuestos biológicamente activos e inocuos está justificado, desde el punto de vista fisiológico, con el objetivo de lograr mejorar el funcionamiento de los principales sistemas del organismo durante la realización de cargas físicas, para lograr la recuperación y la restauración activa de los recursos plásticos y energéticos consumidos durante las grandes cargas físicas (121).

2.5.1.2. Clasificación y tipos de ayudas ergogénicas

La lista de posibles ayudas ergogénicas es larga, pero el número de las que realmente poseen propiedades ergogénicas es mucho menor. De hecho algunas sustancias o fenómenos supuestamente ergogénicos pueden, en realidad, perjudicar el rendimiento. Generalmente se trata de drogas y se conocen como sustancias ergolíticas (306). Aunque la relación de suplementos nutricionales y farmacológicos a los que se les ha atribuido efectos beneficiosos sobre el rendimiento es muy extensa, la realidad es que no son tantos los preparados con efectos ergogénicos demostrados mediante estudios científicos consistentes (305).

Son múltiples los criterios que se han venido utilizando, para clasificar las numerosas ayudas ergogénicas (305):

- ➡ Ayudas relacionadas con los hidratos de carbono.
- ➡ Lípidos y sustancias relacionadas.
- ➡ Proteínas, aminoácidos y otras sustancias nitrogenadas.
- ➡ Vitaminas y minerales.
- ➡ Otros compuestos potencialmente ergogénicos

En la bibliografía podemos encontrar diferentes clasificaciones de sustancias y medios de ayudas ergogénicas. Estos medios se pueden dividir en los siguientes grupos (121):

- ➡ Preparados de acción plástica.
- ➡ Preparados de acción energética.
- ➡ Sustancias de acción general.
- ➡ Sustancias reguladoras.
- ➡ Preparados que estimulan la hematopoyésis.

Otros autores plantean la siguiente clasificación (307):

- ➡ Agentes farmacológicos.
- ➡ Agentes hormonales.
- ➡ Agentes fisiológicos.
- ➡ Agentes y sustancias nutricionales.
- ➡ Fenómenos psicológicos.
- ➡ Factores mecánicos.

Atendiendo a otra clasificación diferente, es posible establecer los siguientes grupos de compuestos (305):

- ➡ Suplementos para mejorar la fuerza muscular.
- ➡ Antioxidantes.
- ➡ Almacenadores de fosfágenos.
- ➡ Inmunomoduladores.
- ➡ Antifatigantes.
- ➡ Quemadores de grasas.
- ➡ Donadores de metilo
- ➡ Agentes alcalinizantes.
- ➡ Sustancias varias.

A continuación, vamos a considerar aquellas sustancias o ayudas de origen farmacológico, con características similares al producto objeto de esta investigación, es decir, sustancias elaboradas en un laboratorio, y cuya administración sea similar al *Phlebodium decumanum* (PD) y/o tenga efectos similares o en la misma línea que dicho producto.

Bicarbonato y citrato sódico.

La utilización tanto de bicarbonato como de citrato sódico, podrían resultar de cierto interés en actividades deportivas con un metabolismo energético fundamentalmente de tipo anaeróbico láctico, ya que como consecuencia de la ejecución de ejercicios intensos el pH muscular y plasmático desciende hasta niveles que afectan a la eficacia de la contracción muscular. Se hace necesario por lo tanto un mecanismo tampón que evite la excesiva acidosis (308)(309).

La utilización de esta sustancia se realiza en actividades deportivas de corta y media duración, tales como en carreras de 400 o 800 metros, en pruebas de natación de 200 metros, o en aquellas actividades deportivas que dependen en gran medida del sistema anaeróbico láctico y por lo tanto puedan producir grandes cantidades de lactato y la consecuente acidosis. Los beneficios de su acción derivan de la capacidad que poseen estas sustancias alcalinizantes, para tamponar la acidez producida por el aumento de los niveles de ácido láctico, pudiendo retrasar la fatiga y teóricamente incrementar el rendimiento (310).

Aunque sus efectos sobre el rendimiento varían de forma individual y en función de la dosis, se ha comprobado que las mejoras son más evidentes en esfuerzos de alta intensidad, y de duración comprendida entre 1 y 7 minutos. Las dosis que se deben administrar se encuentran alrededor de 300-400 mg/Kg de peso (unos 20-30 gramos por término medio) (311)(312)(313). Sin embargo estas dosis no parecen ser beneficiosas para esfuerzos de menos de 30 segundos de duración (314)(315)(316).

El consumo de estas sustancias pueden asociarse a efectos secundarios tales como de tipo digestivo (náuseas, diarreas), arritmias, apatía, irritabilidad y espasmos musculares, provocados por las dosis tan elevadas de bicarbonato, por este motivo algunos investigadores han utilizado como mecanismo para amortiguar la acidez el citrato (317).

L – Carnitina.

Es una molécula cuyo posible efecto ergogénico, deriva de su participación sobre el metabolismo de los ácidos grasos. Esta sustancia es la encargada de transportar los ácidos grasos de cadena media hacia el interior de las mitocondrias (318)(319). Teóricamente, éstos se metabolizarán más y por lo tanto se obtendrá mayor cantidad de energía (320)(321).

Su importancia puede ser justificada en deportes de tipo aeróbico, aunque tras múltiples investigaciones, no se ha llegado a un consenso que admita que los deportistas de grandes distancias necesiten un aporte de exógeno de carnitina (322). Su dosificación es de 1 gramo/70 kilogramos de peso. En ocasiones los deportistas la utilizan para reducir peso y contenido graso, reteniendo al mismo tiempo el máximo tamaño muscular y la fuerza.

Creatina.

La creatina es un compuesto nitrogenado que tras ser sintetizado por diversos órganos, es transportado al músculo esquelético, donde se fosforila para producir fosfocreatina. En el músculo humano la creatina normalmente presenta una concentración de aproximadamente 125 mmol/lkg, de los cuales, en reposo, aproximadamente un 60% de la creatina muscular, se encuentra en forma de fosfocreatina (323).

La disponibilidad de fosfocreatina constituye un importante factor limitante para los ejercicios breves e intensos, ya que su depleción reduce la resíntesis de ATP, sin embargo, su efecto beneficioso no sólo se debe a una resíntesis de ATP más rápida, sino también, a su capacidad para tamponar los iones hidrógeno intracelulares, retrasando de esta forma, la fatiga muscular (305).

La creatina se utiliza frecuentemente para inducir mejoras en la fuerza muscular. Diversos estudios parecen indicar que su utilización como monohidrato de creatina en dosis de saturación (20-25 gramos/día) durante 7 – 9 días antes de la competición, resulta una ayuda eficaz para mejorar el rendimiento (121). Existen estudios que demuestran que la ingesta de 5-6 gramos de esta sustancia o 0.3 gramos/ kgr de peso, cuatro veces por día a lo largo de una semana, proporciona un efecto inmediato sobre el rendimiento físico (304)(324)(310). Su ingesta consigue el retraso de la fatiga en la parte final de esfuerzos cortos de gran intensidad y poca recuperación (325).

Su utilización está indicada en deportes de resistencia, su administración simultánea junto a un carbohidrato de rápida absorción (90 – 100 gr), favorece la retención de la creatina, reduciendo en un 50% su excreción urinaria como creatinina (326). La causa puede estar relacionada con el efecto que la descarga de insulina que produce el hidrato de carbono, favorece el transporte de la creatina al interior de las células.

La suplementación con creatina suele ser más útil en deportistas con dietas vegetarianas, y en deportes de tipo fundamentalmente explosivo, con un marcado componente anaeróbico y que conlleve un aumento de la acidez muscular, por su efecto tampón (305).

Cafeína.

La cafeína es una sustancia que se encuentra presente en múltiples productos alimenticios (café, té, cacao, chocolate colas, guaraná). Su consumo es ampliamente utilizado en el mundo occidental y además es consumida habitualmente por multitud de deportistas.

Sus propiedades ergogénicas, han quedado ampliamente demostradas tanto en ejercicios prolongados de resistencia, como en actividades físicas intensas y de corta duración (310). En el primero de los casos, los beneficios derivan fundamentalmente de la movilización de los ácidos grasos inducida por un crecimiento en los niveles de adrenalina circulantes, y del retraso consecuente en la utilización de los carbohidratos. En las actividades físicas cortas e intensas, las ventajas vienen ligadas a una mejora de la propagación de los impulsos nerviosos, y a diversos efectos a nivel muscular: actuación sobre las ATPasas de sodio y potasio, e incremento en la afinidad de los miofilamentos por el calcio, favoreciendo también la liberación del mismo desde el retículo sarcoplasmático (327)(328)(329)(330)(331). Además, su acción directa sobre el sistema nervioso central, disminuye la percepción subjetiva del esfuerzo realizado (332).

Las dosis administradas dependen de la tolerancia individual. Ingestas por encima de lo recomendado podrían aproximar los niveles plasmáticos al rango tóxico, con consecuencias muy deletéreas para la salud, presentándose problemas gastrointestinales, insomnio, irritabilidad, incremento de la presión arterial, alteraciones en la termorregulación, incrementos en los niveles de colesterol de baja densidad (LDL), taquicardias, arritmias, dependencia (333), aunque también han sido descritos aumentos en los niveles de catecolaminas en plasma (334). La utilización de cafeína junto a epinefrina tiene un importante efecto ergogénico en esfuerzos prolongados de intensidad similar al 85% del $VO_{2m\acute{a}x}$. (310).

Aspartato.

El aspartato es un aminoácido que tiene la propiedad de convertir el ión amonio, uno de los causantes de la fatiga por su efecto tóxico celular, en urea en las reducciones del

lactato plasmático, e incrementa la utilización de los ácidos grasos libres para la producción de energía, ahorrando de esta forma glucógeno muscular.

Parece ser que dosis mayores de 7 gramos al día, ingeridas 24 horas antes de un ejercicio de resistencia, pueden mejorar el rendimiento en personas no entrenadas, no obstante, este beneficio no parece afectar de forma muy evidente a sujetos entrenados (335)(336)(337).

Colina.

La colina es una amina precursora de la acetilcolina, neurotransmisor de la unión neuromuscular, y de la fosfatidilcolina, componente de las lipoproteínas implicadas en el transporte de lípidos. Su utilidad en el rendimiento deportivo se deriva de las mejoras en la fuerza y de su efecto modulador en la síntesis y liberación de la acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular, no obstante, todavía no está convenientemente justificada su eficacia como ayuda ergogénica (338).

Ginseng.

Es un extracto de raíces con potentes propiedades estimulantes. La influencia ergogénica parece deberse al incremento del consumo máximo de oxígeno, y a la disminución de la frecuencia cardíaca, de los niveles de lactato sanguíneo y de la percepción subjetiva del esfuerzo para una misma intensidad de ejercicio. También se manifiestan mejoras en la capacidad de concentración, aumentos en la resistencia al estrés y a la fatiga, limitando la formación de radicales libres (340)(341)(342). En ocasiones se argumenta su efecto beneficioso sobre los niveles plasmáticos de LH y Testosterona (343).

Eleuterococo.

También conocido como Ginseng siberiano, Ciwujina en China y Enduroxen en Estados Unidos. Su efecto farmacológico es similar al de ginseng, llegando incluso a superarlo. A las raíces del eleuterococo se le han atribuido propiedades inmunomoduladoras,

antivirales, antioxidantes y endocrinas (344). Se utiliza en los casos de altas cargas físicas o agotamientos agudos, en dosis de 2- 4 ml media hora antes de la comida. (343)(344).

Ciwujia.

Es una planta milenaria procedente de China empleada para disminuir la fatiga y para mejorar el funcionamiento del sistema inmunológico. En el deporte ha sido utilizada fundamentalmente para incrementar el rendimiento en condiciones de hipoxia. Los efectos de esta sustancia son la optimización del consumo de oxígeno, el incremento de las reservas de glucógeno muscular y la mejora del rendimiento, sobre todo en deportes de resistencia (345).

Inosina.

Es un nucleótido de purina relacionada con la recuperación de fosfágenos. La inosina, como componente de la inosina monofosfato (IMP), es usado para sintetizar adenina o guanina-nucleótido, los cuales intervienen en numerosas reacciones biológicas, estando casi siempre asociada al Coenzima Q₁₀ (antioxidante). Se ha sugerido su utilidad en el ámbito deportivo, porque parece incrementar la utilización de oxígeno, por su incidencia sobre el metabolismo de los eritrocitos y además, por la supuesta capacidad que tiene de incrementar los niveles de producción de ATP muscular (346)(347), ácido ribonucleico (ARN) y ADN, lo que daría al deportista un mayor depósito de energía disponible para la construcción muscular y una habilidad aumentada para sintetizar más proteínas (348).

Crisina.

Es la denominación química que recibe el extracto de la planta *Passiflora cerulea*. Su supuesta utilización en el mundo del deporte, deriva del incremento teórico que es capaz de inducir, en los niveles de testosterona, contribuyendo a una ganancia de la masa magra y de la fuerza.

Algunas investigaciones también han identificado sus efectos antiinflamatorios y se le atribuye una supuesta acción ansiolítica, no obstante, no existen beneficios claros derivados de su consumo (349).

Adenina.

Es usada para garantizar las reservas de eritrocitos, para disminuir los niveles de colesterol plasmático o para prevenir segundas crisis cardíacas (infartos) (348).

Coenzima Q₁₀.

También denominada ubiquinona, participa en la producción de ATP como intermediario en la cadena transportadora de electrones. Algunas investigaciones han demostrado que aunque su administración vía oral se manifiesta en elevaciones de sus concentraciones sanguíneas, no posee efectos beneficiosos significativos en deportistas de resistencia, sobre el consumo de oxígeno, los umbrales de compensación respiratoria, los niveles de lactato sanguíneo, la frecuencia cardíaca o la presión arterial (350), aunque si se argumenta su utilidad como un potente antioxidante (351).

Betabloqueantes.

Se utiliza su consumo para mejorar el rendimiento en las pruebas de precisión, como tiro olímpico o tiro con arco. Sin embargo tiene efectos negativos debido a que inhiben la lipólisis en las fibras musculares activas (352).

2.5.2. ANTIOXIDANTES

Hoy día, a partir de las evidencias experimentales, es posible afirmar que el ejercicio físico realizado de forma aguda está asociado a un incremento de especies reactivas de oxígeno, provocando cambios significativos en las defensas antioxidantes (353), induciendo un estado de estrés oxidativo y provocando daño celular (354)(355).

Existen datos científicos consistentes, que muestran que el incremento significativo de las demandas de oxígeno que supone la actividad física, sobre todo si es intensa y continuada, es responsable de un ascenso paralelo en la formación de radicales libres derivados del oxígeno (hasta tres veces su valor de reposo), considerándose éste, uno de los principales mecanismos iniciadores y/o amplificadores del daño muscular asociado a la realización de actividad física (243).

Los radicales libres son moléculas inestables con electrones desapareados en sus órbitas más externas. Estas partículas, altamente reactivas, pueden activar toda una serie de reacciones en cadena, capaces de dañar fibras de colágeno, membranas celulares, estructuras nucleares, etc. También promueven la permeabilidad vascular y activan a una gran cantidad de sustancias que atraen neutrófilos, lo que desencadena la infiltración por los mismos en el músculo esquelético, originando una respuesta inflamatoria (356).

Por tanto, el daño de la célula muscular, se acompaña de un estado inflamatorio que además de condicionar cambios histológicos, desencadena un deterioro del funcionamiento de las fibras musculares (376).

Partiendo de estas premisas, es fácil comprender la importancia de disponer de unos mecanismos antioxidantes adecuados, capaces de proteger eficazmente al organismo de la agresión que supone al propio ejercicio físico, sobre todo, cuando es intenso. Este hecho es particularmente importante durante periodos de entrenamiento intenso y/o durante la propia competición, estados en donde se necesita una gran cantidad de antioxidantes, que normalmente con el aporte normal de la dieta no es suficiente para mantener un estado de salud, necesaria para optimizar el rendimiento, siendo necesario su suplementación externa (358).

Si bien es cierto que la relación antioxidante y rendimiento deportivo es aún muy controvertida, lo que menos se discute son los efectos de protección de los antioxidantes a los daños oxidativos inducidos por el ejercicio, en particular a largo plazo, por la abundante información que hoy en día existe al respecto (71). Los antioxidantes son sustancias que reducen el daño oxidativo creado por los RL. Este sistema defensivo incluye antioxidantes endógenos como las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPX) y glutatión (GSSH) y antioxidantes aportados mediante la dieta como la vitamina E (α -tocoferol), vitamina C (ácido ascórbico), coenzima Q₁₀ y β -carotenos (pro-vitamina A), ejerciendo cada uno su propio efecto protector (359).

Estudios con animales con severa sepsis inducida, muestran que el aumento de los niveles antioxidantes por intervención génica o por aporte exógeno, es capaz de reducir la mortalidad de forma significativa. El aporte exógeno de VitE (alfa-tocoferol), por ejemplo, ha mostrado disminuir la producción de TNF α (360).

La VitE juega un importante papel en la membrana celular, es el principal antioxidante capaz de prevenir y bloquear la peroxidación lipídica y se asocia a una respuesta inmunológica apropiada. Su carencia incrementa el estrés oxidativo, disminuye la capacidad de resistencia y se asocia a estados de fatiga (358)(361). La administración de VitE a ratas sometidas a esfuerzos físicos sobre un tapiz rodante, no ha mostrado aumento del rendimiento respecto a las ratas de los grupos controles (362). No obstante, otros autores afirman que el uso de antioxidantes determina un retraso de la fatiga muscular reduciendo el estrés oxidativo y mejorando el rendimiento (15). En humanos, la suplementación de 600 mg de alfa-tocoferol tres veces por día durante dos semanas, han dejado en evidencia una menor cantidad de pentano exhalado en un ejercicio de un 75% del VO_{2max}. (363). La VitE es imprescindible en el mantenimiento de la función del sistema inmunológico (364). En pacientes con sepsis puede servir para modular la excesiva respuesta inflamatoria coordinada por los macrófagos, preservando la capacidad de respuesta a la infección (365).

La suplementación con VitE tiene, al parecer, un efecto protector contra el daño oxidativo inducido por el ejercicio a nivel de diferentes tejidos (366). Sin embargo, su suplementación para mejorar el rendimiento físico es todavía algo contradictoria. En sujetos sometidos a esfuerzos extenuantes con suplementación de VitE, no se observaron diferencias en su potencia aeróbica máxima, ni en el tiempo de mantener el ejercicio (367), ni tampoco se han observado mejorías en sus marcas (368).

La VitC (ácido ascórbico) es probablemente el antioxidante más importante del medio extracelular, con funciones de cofactor enzimático. Su función antioxidante deriva de su capacidad de actuar como donante de electrones, disminuyendo la peroxidación lipídica, los niveles de O_2^- , H_2O_2 , manteniendo estables los niveles de glutatión peroxidasa y de VitE (360).

La suplementación con VitC ha sido muy estudiada en deportistas, aunque se discuten sus efectos preventivos sobre el estrés oxidativo, aunque se afirma que niveles bajos de la VitC tiene efectos negativos sobre el rendimiento (358). En un estudio experimental, sobre una muestra de cobayas, con ejercicio físico extenuante y suplementación de VitC, de 4g/kg por dieta, comparado con 2g/kg en los controles, se observó una marcada reducción de varias enzimas mitocondriales en los animales suplementados con VitC comparados con los controles. Sugiriendo estos resultados, un efecto pro oxidante del escorbato (369). La suplementación con VitC tampoco protegió de la hemólisis causada por la deficiencia de VitE (370). La administración de VitC, VitE o de glutatión, protege contra los efectos dañinos de los RL en el ejercicio físico tanto en ratas como en seres humanos (371).

Recientes estudios sugieren que la VitC (1g) en combinación con la VitE (400IU) atenúan el daño oxidativo inducido por el ejercicio excéntrico (372).

La suplementación con coenzima Q_{10} (CoQ₁₀) ha sido probada en diferentes grupos deportivos con resultados limitados, en cuanto a la reducción del estrés oxidativo y el rendimiento deportivo, aunque si se ha demostrado un ligero efecto protector de la CoQ contra el estrés oxidativo causado por los RL (358). Esta molécula es esencial para la síntesis de ATP, encontrándose presente en especial en la membrana mitocondrial. En su forma reducida es considerada un antioxidante per se o por su capacidad de reciclar la VitE₁₃ (372). En un estudio en ratas con suplementación de CoQ y sometidas a un ejercicio físico de descenso sobre una superficie inclinada se observó una menor presencia de creatin kinasa (CK) y LDH (374). Estos resultados no fueron observados en seres humanos sometidos a una prueba de esfuerzo físico extenuante sobre cicloergómetro (375).

Hoy en día la suplementación con antioxidantes es de gran interés, ya que se sabe que el ejercicio físico y en particular en los sujetos sedentarios, determina un daño oxidativo real, siendo de mucha importancia no sólo para prevenirlo sino también para aumentar el

rendimiento de los deportistas. Existen estudios *in vitro* que concluyen que la adición de antioxidantes mejora el rendimiento muscular reduciendo el estrés oxidativo inducido por el ejercicio (376). Sin embargo, a tenor de lo expuesto, la relación antioxidante y ejercicio físico es aún hoy día algo controvertida (369), por consiguiente, cualquier suplementación con antioxidantes debe ser sumamente controlada su ingesta, atendiendo a su composición, duración y dosis, para ser eficaz en la salud de los deportistas (358) y por ende, en el rendimiento físico.

2.5.3. INMUNOMODULADORES

La práctica deportiva regular que no sea de alta competición, tiene efectos positivos sobre la función inmunológica, siendo un eficaz mecanismo inmunomodulador (362). Sin embargo, el ejercicio físico agudo causa complejos cambios en la distribución y función de los parámetros inmunológicos, incluyendo leucocitosis, granulocitosis, monocitosis y una disminución de linfocitos, junto a un incremento de la CK, ácido úrico y TNF α (377).

Este incorrecto funcionamiento de las células inmunocompetentes apunta en un gran porcentaje a una apoptosis linfocitaria, relacionada, como señalan algunas investigaciones, a alteraciones en el estado energético de la mitocondria (378), e incluso como apuntan recientes estudios, provocando daños en el ADN leucocitario (379).

Cuando la actividad física es intensa, se forman radicales libres que si superan la capacidad antioxidante del organismo, escapan de la mitocondria y oxidan tanto a lípidos, como a proteínas e hidratos de carbono, junto a otros componentes celulares (380), induciendo una reacción inflamatoria y una serie de disturbios inmunológicos que se manifiestan clínicamente, después de la realización de ejercicio, en un incremento en la tendencia a sufrir infecciones y lesiones musculares. Sobre todo, cuando la tipología del ejercicio supone una proporción considerable de contracciones excéntricas, se induce toda una serie de respuestas inflamatorias transitorias en los músculos ejercitados (381).

Estas respuestas del sistema inmunológico ante el ejercicio físico agudo determinan, en función del nivel de entrenamiento del deportista, un estado inflamatorio, que se traduce en una inmunodeficiencia provocada por:

- ▶ Un aumento de los leucocitos (leucocitosis) relacionado con el aumento de las catecolaminas.
- ▶ Una disminución de los linfocitos (linfopenia) relacionada con el aumento del cortisol (378).
- ▶ Disminuciones transitorias de Ig M e Ig G durante el ejercicio (185).
- ▶ Secreción de citoquinas proinflamatorias inicialmente (IL-1, IL-6 y TNF α) seguida de otras antiinflamatorias (IL-1ra, TNF-rs, IL-10) durante la recuperación (382).
- ▶ Las citoquinas son potentes señales intercelulares de moléculas que regulan los procesos inflamatorios y las respuestas del sistema inmunológico. La secuencia de esta respuesta ante el ejercicio físico atiende según el siguiente esquema de actuación (97)(382):

1. Se incita la respuesta de estas células al detectarse el aumento de especies reactivas de oxígeno.
2. En respuesta a esta estimulación se reclutan varias citoquinas para su inmediata actuación.
3. Los niveles más altos de IL-6 se encuentran inmediatamente después de finalizar el ejercicio.
4. La IL-1ra alcanza sus valores más elevados (100 veces los valores basales) en la primera hora de recuperación.
5. Los valores de TNF α , TNF-rs1 y TNF-rs2 alcanzan sus picos máximos en la primera hora de recuperación.
6. La IL-10 alcanza sus valores máximos justo al finalizar el ejercicio.

Este proceso sugiere que la respuesta inflamatoria promovida por el ejercicio de alta intensidad está equilibrada parcialmente por la secreción de citoquinas antiinflamatorias, aunque, dependiendo de la producción de radicales libres, sobre todo si su producción es desproporcionada y descontrolada, el resultado neto del ejercicio es una inflamación, tanto más evidente cuanto mayor es la intensidad y duración del ejercicio (383)(384), desencadenando una acción sobre el sistema inmunológico, cuyo efecto global es una inmunodepresión (97). Diversos estudios han mostrado modificaciones marcadas de la funcionalidad del sistema inmunológico tras ejercicios máximos, relacionados con la fatiga mantenida (385).

Sin embargo, a pesar de la demostración repetida de las respuestas del sistema inmunológico inducidas por el ejercicio, los mecanismos subyacentes y moduladores de dichas respuestas aun no han sido totalmente clarificados (386)(378)(379)(382).

Cuando estas respuestas inflamatorias, posiblemente relacionadas con el aumento del estrés oxidativo durante el ejercicio de alta intensidad, se perpetúan en el tiempo debido a un insuficiente tiempo de recuperación y adaptación, conducen a una disfunción del sistema inmunológico relacionada con el aumento de los procesos catabólicos inducidos por los aumentos de los niveles de cortisol y de catecolaminas, que se caracteriza por un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias (387). Esta inflamación responde a microtraumatismos musculares, y participa en los procesos de reparación, hipertrofia y angiogénesis muscular secundarios al ejercicio. Por tanto, la inflamación, puede considerarse un proceso esencial en la adaptación del músculo al ejercicio. No obstante, la repetición de reacciones inflamatorias intensas, provocada por cargas diarias excesivas de entrenamiento, puede provocar una afectación inflamatoria local recurrente, responsable de dolores musculares importantes, y de disminuciones ostensibles en el rendimiento físico (388).

Además, la elevación de la demanda de oxígeno que supone la realización de una actividad física, determina un incremento paralelo en la producción de RL, que pueden iniciar, ampliar o perpetuar el proceso inflamatorio y el daño muscular producidos. Los acontecimientos más precoces, suelen ir dirigidos hacia el reclutamiento local de leucocitos. Las primeras células en infiltrar la lesión son los neutrófilos, seguidos de los monocitos y macrófagos, que sintetizan una gran cantidad de factores inflamatorios, entre los que se incluyen las citoquinas proinflamatorias, especialmente IL-1, IL-6 y TNF α (389),

considerándose la IL-6 el parámetro más frecuentemente elevado, tras contracciones musculares excéntricas, y produciendo mayor daño muscular caracterizado por aumentos más significativos de CK, y por elevaciones mayores de estas citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF α)(390).

Estos resultados demuestran la relación existente entre el daño muscular, el aumento en la producción de dichas citoquinas y el mantenimiento de los procesos inflamatorios, pilares básicos en donde se sustenta la disfunción inmunológica inducida por el ejercicio intenso.

Como se ha descrito anteriormente, el ejercicio físico conlleva una serie de demandas sobre el organismo, que determinan una respuesta inmediata en función de la forma, intensidad y duración de la actividad realizada. Estos cambios, repercuten profundamente sobre la capacidad de respuesta inmunológica del deportista, condicionando consecuentemente su rendimiento físico, lo que sugiere una estrecha relación entre el sistema inmunológico y la aparición de la fatiga aguda e incluso crónica.

De entre las posibles sustancias que pueden inmunomodular la respuesta ante el estímulo del ejercicio físico, podemos destacar los inmunomoduladores de tipo fisiológico endógenos, como es el caso de algunas hormonas cuya liberación se estimula con la práctica físico-deportiva (glucocorticoides, GH y hormonas tiroideas y catecolaminas) (391)(64), La prolactina, que se une a receptores específicos de varias poblaciones linfocitarias y estimula su proliferación (392), e incluso, las propias citoquinas (65)(393).

Otro tipo de inmunomoduladores serían los denominados farmacológicos. De entre ellos, podemos destacar:

- ▶ El Ibuprofeno, utilizado como inmunomodulador, para prevenir el daño muscular producido por el ejercicio físico intenso. Su mecanismo de actuación es el bloqueo de la formación de endoperóxido y prostaglandinas (394).
- ▶ El glicofosfopeptical (Inmunoférón[®]), es un inmunomodulador de naturaleza polisacárido-proteínica (302). Posee efectos importantes sobre la respuesta inmuno-inflamatoria. Se ha demostrado que es capaz de aumentar la respuesta efectora de células implicadas en la respuesta antinfeciosa. Aumenta, por lo tanto, la capacidad funcional

de las células fagocíticas, así como la actividad de los linfocitos T y de las células NK. También se ha demostrado que tiene un importante efecto antiinflamatorio con inhibición de citoquinas proinflamatorias, como el TNF α . También se comprobó su efecto sobre la disminución de los niveles séricos de las proteínas asociadas al daño muscular (395)(396).

- ▶ El ácido acetil salicílico (Aspirina[®]) (301). La acción inmunomoduladora del ácido acetil salicílico, que por otra parte es una propiedad poco conocida de este principio activo, se ha sugerido que es por inhibición de los leucotrienos (397).
- ▶ Los corticoides tienen un efecto preferentemente supresor del sistema inmunológico. Inhiben la función de las células accesorias y de los linfocitos T cooperadores con disminución de su actividad secretora de citoquinas. También deprimen la respuesta linfocitaria al estímulo de las citoquinas, la liberación de los gránulos de las células citotóxicas y la producción de inmunoglobulinas (398)(399). Los corticoesteroides producen un descenso en la proliferación de linfocitos, un descenso en la producción de interleuquina – 2 (IL-2), y una disminución de la expresión de receptores para IL-2 (399).
- ▶ Los tratamientos con inmunoglobulina humana normal tienen los mismos efectos que la IgG. Este producto se ha usado buscando una estimulación de la función inmunológica. La resistencia a la infección es debida en parte a la presencia de niveles séricos suficientes de inmunoglobulinas, tanto a nivel plasmático como tisular. La resistencia a la reinfección se atribuye generalmente a la presencia adecuada de niveles de antígeno específico de inmunoglobulinas en suero y en las secreciones respiratorias (400)(401).

En definitiva, el término inmunomodulador comprende un amplio grupo de productos y sustancias con diferentes actividades y efectos sobre la funcionalidad del sistema inmunológico que en la mayoría de los casos no queda claramente especificada. Los inmunomoduladores que se considera o se creen que son potencialmente activos en la prevención o recuperación de las alteraciones del sistema inmunológico, asociadas a la práctica del deporte de competición, incluyen las inmunoglobulinas, el glicofosfopectical, el levamisol, las interleuquinas y sus receptores solubles y los anticuerpos dirigidos frente a diferentes moléculas relevantes (67).

2.6. EFECTO INMUNOMODULADOR DEL PHLEBODIUM DECUMANUM

2.6.1. DEFINICIÓN

El helecho *Polypodium decumanum* (Polypodiaceae), es una polipodiácea, perteneciente al subgénero *Phlebodium* - dentro del género *Polypodium* - responde igualmente a los sinónimos *Polypodium multiseriale* y *Polypodium decumanum* (Fig. 9). Es una especie de helecho originaria de Centro América, existente en regiones del norte de Honduras, si bien crece en otras regiones, como son distintas zonas de América del Sur. Pertenece a un numeroso grupo de polipodiáceas, muy próximas entre si, tanto sus rizomas como los frondes han sido empleadas tradicionalmente en el tratamiento de distintas infecciones reumáticas, dermatológicas e incluso de tumores y cáncer, y en diversas afecciones, sobre todo en personas aquejadas de cansancio o agotamiento. Actualmente son utilizados como productos farmacéuticos para el tratamiento de patologías relacionadas con alteraciones del sistema inmunológico como la psoriasis.



Figura 8. Detalles del fronde.





Polypodium Aureum

POLYPODIUM LEUCOTOMOS

Polypodium decumanum

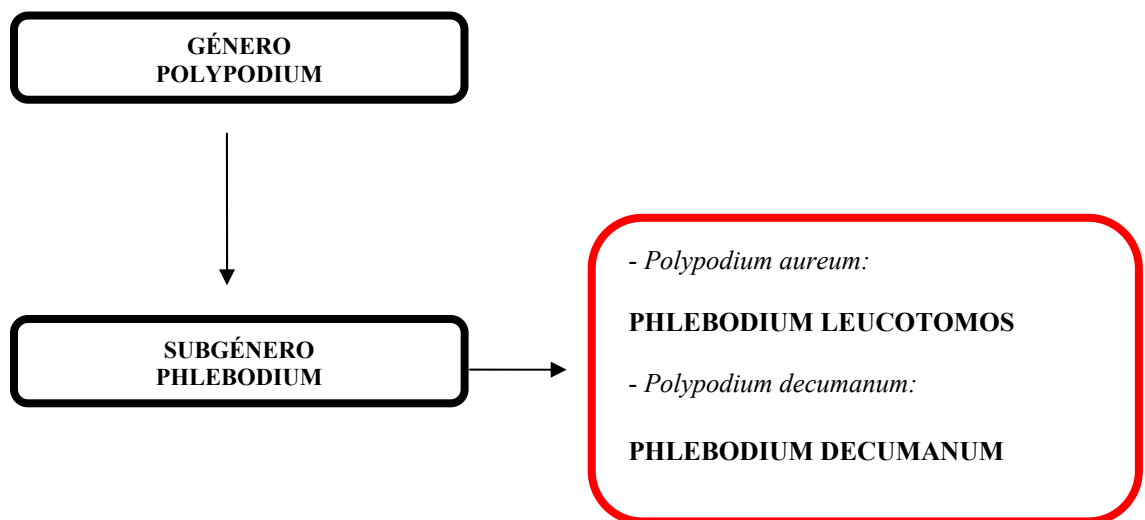
PHLEBODIUM DECUMANUM

Figura 9. Variedades del género Polypodium

El Phlebodium Decumanum es una de las 200-225 plantas del género Polypodium, crece en el bosque húmedo y, muy frecuentemente en praderas. El rizoma de este helecho tropical es reptante, cubierto de vellosidad y provisto de densas escamas anaranjadas. Los

frondes (Fig. 8), espaciados a lo largo del rizoma miden de 40 a 160 centímetros están provistos de varios soros (3 a 7). El peciolo puede medir de 12 a 55 centímetros.

2.6.2. FARMACOGNOSIA: COMPONENTES MOLECULARES

En la composición de los extractos obtenidos a partir de los rizomas y los frondes de *Phlebodium decumanum*, destaca la abundante presencia de azúcares, que suponen más del 70% de los compuestos presentes en dichos extractos. Su contenido en proteínas es algo superior al 5%, mientras que los lípidos apenas superan el 1% del total del extracto. Por otra parte, en estudios realizados en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, se detectó la presencia de derivados triterpénicos (1,15%), representados fundamentalmente por el ferneno, según se desprende de los datos obtenidos en los análisis espectroscópicos realizados tras el proceso de fraccionamiento a que fue sometido el extracto (402).

2.6.3. FORMULACIONES A BASE DE PHLEBODIUM DECUMANUM

De las múltiples formulaciones desarrolladas a partir de *Phlebodium Decumanum* (PD) cultivada en el lago Yojoa, se han seleccionado dos registradas internacionalmente como EXPLY-37 y EXPLY. Todas las formulaciones a base de PD se obtienen a partir de una fracción hidrosoluble de fronde, purificada y estandarizada.

EXPLY-37 es una fracción hidrosoluble purificada y estandarizada, obtenida de los frondes de PD y seleccionada por su reproducibilidad lote a lote, constancia en su composición, actividad biológica y falta absoluta de toxicidad y obtenida por extracción hidroalcohólica de la hoja, en concreto de los frondes maduros, secos y triturados seguida de la eliminación del disolvente orgánico, concentración de la fase acuosa y posterior purificación de la fase hidrosoluble, una vez eliminado el alcohol. Los controles físico-

químicos y biológicos durante las etapas del proceso en el producto final demuestran la requerida reproducibilidad lote a lote.

Este riguroso proceso tiene el objeto de diferenciarlo de otros extractos no estandarizados que pudieran haber sido obtenidos de plantas silvestres de diversos orígenes, sin una rigurosa identificación botánica y sin los estrictos controles de calidad y criterios de selección y recolección que se aplican a las plantas cultivadas.

Esta fracción a la que le asignó el código interno de EXPLY-37 se compone con las iniciales de Extracto de Phlebodium del Lago Yojoa. El número 37 corresponde al número del experimento de laboratorio que dio origen a esta fracción, convertido posteriormente en marca internacional registrada.

EXPLY-37 es un líquido espeso de color marrón intenso, sabor algo ácido, miscible con el agua, que se puede utilizar para preparar jarabes de distintas concentraciones.

A partir de esta fracción hidroalcohólica (EXPLY-37) se pueden obtener formas líquidas (jarabes y cápsulas blandas) y formas sólidas (polvo, cápsulas duras y comprimidos), utilizando distintos excipientes.

La mezcla de extracto de EXPLY-37 con rizoma esterilizado y triturado, seguida de secado y homogeneización, da lugar a un polvo que corresponde a la marca EXPLY y que puede administrarse como tal o en forma de cápsulas.

EXPLY es la formulación sólida, registrada en Honduras como “Granulado integral de Phlebodium Decumanum” que se utiliza como suplemento dietético en la reversión del deterioro general y la caquexia en enfermos de SIDA y cáncer. Su preparación se realiza a partir de la mezcla de EXPLY-37 y rizoma de Phlebodium Decumanum, lavado, esterilizado, seco y triturado, seguida de secado y homogeneización, da lugar a un polvo que corresponde a la marca EXPLY y que puede administrarse como tal o en forma de cápsulas.

Nosotros hemos identificado el preparado estudiado en esta investigación como EXPLY.

2.6.4. EFECTOS OBSERVADOS

El uso de polipodiáceas silvestres, entre ellas, variedades de *Phlebodium* y otras polipodiáceas relacionadas, englobadas bajo el nombre “Calaguala” (nombre utilizado por los incas del Perú), se ha utilizado en civilizaciones antiguas de América Central, para mejorar la salud de enfermos aquejados de afecciones inflamatorias y enfermedades dermatológicas con un componente común: la disfunción inmunológica asociada. Su uso está muy extendido en Honduras en el tratamiento de infecciones, afecciones dermatológicas (psoriasis, vitiligo) y reumáticas. Es común encontrar en Honduras a la venta, el rizoma de plantas silvestres “Calaguala”, para tomar en forma sólida o en infusiones y tisanas.

La introducción en España y Europa de plantas “Calaguala” procedentes de América tuvo lugar hacia el año 1745. Se atribuían a estas plantas propiedades diuréticas y eficacia en el tratamiento de todo tipo de gonorreas y de los dolores post-parto.

En 1989 se inició el cultivo y aclimatación de *Phlebodium Decumanum* cultivado y procesado orgánicamente, de calidad seleccionada y estandarizada. Esta operación ha supuesto un alto valor a la política de conservación de la biodiversidad en países del tercer mundo, preconizada por organismos internacionales en las diversas conferencias sobre biodiversidad celebradas desde que esta plantación se puso en funcionamiento.

La variedad de *Phlebodium Decumanum* cultivada en el lago Yojoa ha sido, en repetidas ocasiones, controlada y certificada por expertos de la Escuela Agrícola Panamericana, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH) y Universidad de Uppsala (Suecia).

Los extractos de PD presentan muy baja toxicidad. En este sentido, los ensayos de toxicidad realizados igualmente en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, mostraron que la administración durante 14 días de 2,5 gramos del extracto de esta especie a animales de experimentación (ratas Wistar), empleando tanto la vía oral como la intraperitoneal, no sólo no causaron la muerte de ninguno de los animales sometidos a tratamiento, sino que no se observaron cambios en otros parámetros considerados: alteración en la ingesta, evolución del peso corporal,

disposición de ánimo, actividad motora, pasividad, estereotipia, tono muscular, reflejos y parámetros vegetativos.

2.6.5. MECANISMOS DE ACCIÓN

Si tenemos en cuenta lo expuesto hasta ahora, parece claro que la práctica deportiva, si se practica de un modo intenso, puede llevar a los sujetos a situaciones, en las que si bien sería excesivo hablar de síndrome de sobreentrenamiento con todo el cuadro clínico que conlleva, si que podemos hablar perfectamente de una situación de fatiga subaguda u overreaching.

Estas situaciones mencionadas a las que se llega siempre tras un proceso más o menos prolongado, o más o menos intenso, de actividad física, trae consigo una sintomatología muy variada y de diferente índole. De entre esas alteraciones, los cambios en las respuestas del sistema inmunológico parecen estar siempre presentes y de alguna manera influir en las respuestas del resto de órganos, estructuras y sistemas afectados por este proceso de sobreesfuerzo o sobreestimulación física.

El sistema inmunológico es fundamental en la protección del individuo mediante la detección y anulación biológica de elementos extraños que hayan podido entrar dentro del organismo. Como consecuencia del estado inflamatorio generado por el ejercicio, las alteraciones de la función inmunológica se acompañan de modificaciones sistémicas.

El término inmunomodulador comprende a un amplio grupo de productos y sustancias con diferentes actividades y efectos sobre la funcionalidad del sistema inmunológico que, en la mayoría de los casos, no queda claramente especificada.

El uso de inmunomoduladores abre nuevas perspectivas para la corrección de distintas patologías que comparten como proceso fisiopatológico común la disfunción del sistema inmunológico con aumentos de citoquinas proinflamatorias.

De entre los suplementos nutricionales funcionales susceptibles de mantener el estatus redox celular, tras la sobrecarga repetitiva de ejercicio físico, cabe destacar el

extracto de PD, permitiendo, al parecer, mantener altos los niveles plasmáticos del antioxidante endógeno por excelencia, el alfa-tocoferol. Además, también lo hace de uno de los componentes claves en el sistema de transporte de electrones mitocondrial, el CoQ₁₀. Estos efectos deben suponer una mayor funcionalidad mitocondrial y sobre todo la prevención de alteraciones celulares propias de los síndromes por estrés oxidativo (92)(403).

Las variedades silvestres del helecho tropical PD y otras polipodiáceas relacionadas (Calaguala) se han utilizado en civilizaciones antiguas de América Central para mejorar la salud de enfermos aquejados de afecciones inflamatorias y enfermedades dermatológicas, todas con un componente común: la disfunción inmunológica asociada.

El helecho PD se cultiva en la plantación próxima al lago Yojoa, en el norte de Honduras a unos 180 kilómetros de la capital, Tegucigalpa. Los frondes y rizomas se procesan en la planta de extracción industrial situada en la proximidad de Tegucigalpa.

Existen en la actualidad dos monocultivos puros: *Phlebodium decumanum* y *Phlebodium aureum*. El método de cultivo está basado, en ambos casos, en la propagación a partir de esporas de ejemplares seleccionados en la propia plantación. Las plantas cultivadas en el Lago Yojoa en Honduras, se caracterizan por un amplio fronde provisto de varios soros (3 a 7) y por su grueso, carnoso y veloso rizoma, considerado como PD, reservándose la nomenclatura *Polypodium leucotomos* para la variedad de fronde más corto y estrecho con un único soro.

El uso de PD en la reversión del síndrome de sobre-esfuerzo físico y de los efectos negativos del mismo ha demostrado que los deportistas que lo utilizan mantienen un elevado y constante nivel de esfuerzo sin la aparición de los efectos no deseables asociados a la fatiga (404).

Las formulaciones de PD podrían actuar no sólo como mero aporte nutricional sino también regulando los niveles de TNF, según se desprende de los estudios llevados a cabo en el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” del CSIC en Madrid, donde se ha demostrado la acción reguladora del PD sobre la liberación de TNF en modelos experimentales *in vitro* (404).

En este estudio se llegaron a las siguientes conclusiones:

1. El PD tiene una acción reguladora de los niveles elevados de $\text{TNF}\alpha$, cuando los macrófagos son estimulados por lipolisacáridos (LPS) y gamma interferón ($\text{IFT-}\gamma$).
2. Dicho efecto se produce por el aumento de la liberación de receptores solubles (TNF-rs) que bloquean parcialmente (hasta un 80%) dichos picos de liberación de esta citoquina.

El uso de PD en enfermos de SIDA se remonta a 1995 en Honduras. El Departamento de Riesgos Poblacionales del Ministerio de Salud de Honduras, trató pequeños grupos de adultos enfermos de SIDA, recuperando el apetito, el peso y la calidad de vida de estos pacientes. Estos resultados preliminares constituyeron la base de un estudio doble ciego llevado a cabo en El Instituto del Tórax de Tegucigalpa con la colaboración de la Universidad de Miami School of Medicine.

Los resultados de estos estudio has sido presentados en el Congreso Centroamericano de VIH/SIDA celebrado en San Pedro Sula (Honduras), con el apoyo de importantes organismos internacionales tales como ONUSIDA y UNICEF e instituciones como la propia Universidad de Miami, la agencia de Cooperación Española y los Ministerios de Salud de los países del área centroamericana.

En lo relativo al síndrome de sobreesfuerzo físico y sobreentrenamiento, se admite igualmente la existencia de una disfunción inmunológica caracterizada, entre otros factores, por la liberación de elevadas cantidades de TNF (405). Su importancia se basa en que, hasta la fecha, las numerosas investigaciones con relación al tema de suplementación de antioxidantes exógenos, puestos en dosis biológicas no adecuadas, no producen efectos beneficiosos, ya que en la mayoría de los casos se recurren a cantidades farmacológicas que con suma facilidad pasan a producir efectos pro oxidantes y, por tanto, acentúan aun más las alteraciones que se pretenden prevenir o corregir (92).

El rendimiento en los deportes de resistencia, está limitado por el debilitamiento de los mecanismos implicados en la producción energética, debido a la alta intensidad o a la duración excesiva de los ejercicios. Las alteraciones en la capacidad de la generación de la energía, se asocian al daño inducido en diversas estructuras celulares, principalmente en aquellas implicadas en la cadena de transporte de electrones, causada por un aumento del estrés oxidativo (25). Esto puede a su vez conducir al deterioro funcional en varios órganos, tales como el músculo esquelético, el sistema nervioso periférico y el miocardio,

determinando la denominada "fatiga cardíaca" (406)(407)(408)(409). Este cuadro corresponde a un patrón típico de fatiga aguda con el consiguiente riesgo de lesiones musculares.

Las técnicas terapéuticas más recientes para corregir la fatiga aguda, son aquellas basadas en la mejora de la resíntesis del ATP del músculo, con los productos ergogénicos implicados directamente en este proceso metabólico. El monofosfato de creatina es un buen ejemplo (409)(410)(411)(412).

Hay bastantes evidencias de que el entrenamiento aeróbico realiza la actividad antioxidante de la célula básica (69)(70)(413)(414). Sin embargo, no hay datos substanciales disponibles de los efectos de esta clase de entrenamiento, en cambios en las variables inmunológicas, que se pueden implicar a la fatiga crónica.

El sobreentrenamiento, por otra parte, puede accionar la activación del sistema neuroendocrino, caracterizada por el sobreestimulo del sistema nervioso simpático, aumentando los niveles de catecolaminas y la superproducción del cortisol circulante. Los daños oxidativos aumentan en estas respuestas catabólicas y conducen a la disfunción inmunológica, similar a la que ocurre en el síndrome crónico de la fatiga (415) caracterizada por la superproducción de citoquinas favorable-inflamatorias, tales como el IL-1, y TNF α (416)(417). La susceptibilidad a las infecciones virales (simplex del herpes, Epstein-Barr, etc.), la fatiga, las mialgias, la fiebre suave, los disturbios del sueño, la pérdida del apetito, la irritabilidad, la depresión y la melancolía definen este estado crónico de la fatiga.

La práctica del deporte y en especial el ejercicio físico prolongado, cada vez más habitualmente observado entre la población general, puede desencadenar una respuesta de este tipo, debido a que el esfuerzo físico suele ser relativamente más intenso de lo ideal para la población que practica ejercicio y deporte cotidianamente.

Al igual que la utilización de antioxidantes, como medida preventiva para el daño oxidativo producido por el ejercicio de mayor intensidad, que está ya muy extendido entre la población activa, no se había demostrado que ningún otro suplemento pudiera prevenir la disfunción inmunológica subsiguiente al daño oxidativo, que además es la que perpetúa dicho estado de catabolismo progresivo.

Los antioxidantes, para la disminución del daño oxidativo, y las drogas anabólicas están dirigidas a controlar la disfunción catabólica, siendo utilizados como herramientas para reducir al mínimo este cuadro clínico complejo (418)(419). Sin embargo, no se ha postulado ningún acercamiento clínico, para la reversión de la disfunción inmunológica que sitúe el origen de la fatiga por sobreentrenamiento y crónica. Obviamente, el efecto ergogénico de los productos capaces de invertir o de modular la disfunción inmunológica debe ser estudiado.

La mayoría de los estudios, diseñados para investigar las respuestas agudas en el ejercicio continuo supramaximal o máximo para períodos cortos de tiempo, no demuestran lesiones traumatológicas (416)(417)(420)(421). El ciclismo, sin embargo, es un deporte caracterizado por fuertes requisitos energéticos, adaptados a un patrón altamente exigente de la competición: 2-3 semanas de competición diaria, sin suficiente tiempo de recuperación, siendo responsable de fatiga muscular y de cargas excesivas.

El EXPLY, como se ha descrito anteriormente, es un compuesto que se hace del rizoma pulverizado del PD, un helecho de la familia de las Polypodiáceas (*Polypodium leucotomos*, *Polypodium decumanum*, etc.), que crece en algunas áreas específicas de América Central. La variedad usada en este estudio, fue plantada en monocultivo puro orgánico procesado, situado en la vecindad del lago Yojoa (norte de Honduras), en las instalaciones de la empresa Helsint S.A.L, según la metodología de extracción que aparece en las patentes de uso de este producto (422)(423).

Diversas composiciones que abarcaban una fracción soluble en agua purificada y estandarizada, obtenida de las hojas del PD (EXPLY), han demostrado su efecto ergogénico e inmunomodulador (118), dirigido específicamente al lanzamiento de TNF por los macrófagos en respuesta a varios estímulos. Parece tener una acción tapón en los niveles de TNF, desempeñando un papel en la regulación de la homeostasis de las citoquinas favorable inflamatorias. En este sentido, también existen evidencias científicas que demuestran, tanto en animales de experimentación como en humanos que suplementaban su dieta con EXPLY, mejoras sobre el rendimiento físico (16)(118), al parecer debido a una tendencia a la protección del EXPLY frente al estrés oxidativo inducido por el sobreesfuerzo físico o por el ejercicio físico extenuante.

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. OBJETIVOS

Con este estudio se ha pretendido evaluar el efecto del EXPLY, como posible suplemento nutricional para ejercer una actividad de regulación en los niveles de citoquinas proinflamatorias-antiinflamatorias, en el rendimiento del ciclismo y en la reducción de los riesgos debidos al ejercicio prolongado.

Los objetivos generales han sido los de evaluar:

- a) Los efectos del EXPLY en los cambios metabólicos inducidos por el entrenamiento aeróbico prolongado de alta intensidad y por el ejercicio anaeróbico.
- b) Los efectos protectores del EXPLY en el daño oxidativo inducido por ejercicios prolongados de alta intensidad aeróbica.
- c) Los efectos del EXPLY sobre los cambios eventuales producidos en los parámetros inmunológicos basales como respuesta al entrenamiento aeróbico prolongado.
- d) La eficacia total del EXPLY en el rendimiento del ciclismo.

Estos objetivos generales se concretaron en distintos objetivos específicos, sobre el rendimiento físico, el estrés oxidativo y el sistema inmunológico, siendo el objetivo concreto el de estudiar en ciclistas semiprofesionales sometidos a un entrenamiento físico controlado los efectos del EXPLY sobre:

- ➡ La potencia aeróbica máxima (consumo máximo de oxígeno).
- ➡ La transición aeróbico-anaeróbica (umbral anaeróbico).

- ➡ La potencia anaeróbica máxima (lactatemia máxima).
- ➡ La recuperación del daño muscular tras el ejercicio y la respuesta producida por el sistema inmunológico.
- ➡ La respuesta cardiovascular (frecuencia cardíaca máxima, frecuencia cardíaca máxima para una carga de trabajo de 250 w y frecuencia cardíaca de recuperación en el minuto 1).

3.2. HIPÓTESIS

Las hipótesis de trabajo que pretende confirmar o refutar la presente investigación se concretan en dos:

H₁ Los deportistas suplementados en la dieta con EXPLY y sometidos a esfuerzos físicos máximos observan una mejora en su rendimiento físico y menor daño producido por especies reactivas del oxígeno en comparación a los deportistas que no consumen EXPLY.

H₂ Los deportistas sometidos a intensos esfuerzos físicos de larga duración y sin ingesta suplementaria de EXPLY observan como respuesta una disfunción del sistema inmunológico con una mayor presencia de citoquinas proinflamatorias (Interleuquina 6).

CAPÍTULO 4

METODOLOGÍA

4.1. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.1. Población del estudio

Los sujetos experimentales que han participado en esta investigación son 24 ciclistas de sexo masculino, todos miembros de un equipo ciclista semiprofesional, con edades comprendidas entre los 18 y los 22 años (media 19,7 desviación típica $\pm 1,05$), con pesos de 59.1 a 77.7 Kg ($68,86 \pm 5,6$), y alturas de 164 a 189 cm ($175 \pm 7,07$), con un porcentaje de grasa de 9.7 a 10.9 ($10.92 \pm 1,4\%$), han sido preseleccionados en primera instancia para el estudio. Han estado participando en competiciones de carácter oficial durante 2 ± 2.1 años y entrenando un promedio de 18.2 ± 4.2 horas por semana. Se caracterizan por ser un grupo de ciclistas muy homogéneo, que residen en una misma zona geográfica, con unos objetivos deportivos comunes y un entrenamiento similar.

Una semana antes del comienzo del estudio se realizaron exámenes médicos (véanse anexos 2, 3, 4 y 5), electrocardiogramas (ECG), análisis hematológicos (Anexo 6) y de orina. Los criterios y requisitos de inclusión (Tabla 2) y exclusión para participar o no en la investigación se detallan a continuación:

Criterios de Inclusión

- ▶ Edad: ciclistas semiprofesionales de 18-22 años.
- ▶ Consumo máximo de O_2 : 50-70 mL/Kg de peso. Minuto.
- ▶ Porcentaje de peso graso $< 14\%$.
- ▶ Consentimiento informado por escrito (Anexo 7).

Criterios de exclusión

- ▶ Signos y síntomas de fatiga: valores elevados de creatinina y urea, y sintomatología clínica (irritabilidad).
- ▶ Síndrome anémico evaluado por concentración de hematíes (< 4500000).

- ▶ Hemoglobina (<13 gr/dL) y hematocrito (<40%).
- ▶ Consumo de fármacos o sustancias que afecten al rendimiento físico.
- ▶ Consumo de alcohol y tabaco.
- ▶ Enfermedades intercurrentes u otras que puedan alterar el rendimiento.

Al finalizar este proceso, los dieciocho sujetos que cumplían con los criterios de inclusión y que voluntariamente querían formar parte de esta investigación, fueron informados de toda la metodología y pormenores concernientes al estudio, tras lo cual dieron su consentimiento por escrito antes de su participación.

4.1.2. Diseño del estudio

Para evaluar los efectos del EXPLY sobre el rendimiento físico, el sistema inmunológico y el estrés oxidativo, se ha efectuado un diseño de tipo experimental para la realización de un estudio de eficacia, doble ciego, aleatorizado multigrupo. Así, se conformaron dos grupos gracias a una lista de números aleatorios: EXPLY (A) frente a placebo (B). El grupo experimental ha consumido el producto denominado EXPLY y el grupo control ha consumido placebo. Los sujetos de la muestra que cumplían los criterios de inclusión se distribuyeron en dos grupos para recibir tratamiento A o B:

- El *tratamiento A* consistió en cápsulas de gelatina dura que contenían 400 mg de EXPLY (*Phlebodium decumanum*).
- El *tratamiento B* consistió en cápsulas de gelatina dura que contenían 400 mg de placebo (levadura de cerveza).

La dosis que recibieron los sujetos del grupo A fueron un total de 2,4 g distribuidas en 3 tomas de dos cápsulas tres veces al día de EXPLY (grupo experimental). Cada cápsula de EXPLY contenía:

- ▶ 250 mg de extracto de fracción hidrosoluble del fronde.
- ▶ 150 mg de polvo de rizoma.

Los sujetos que pertenecían al tratamiento B (grupo control) tomaban el mismo número de cápsulas y con la misma pauta, siendo el contenido de éstas de levadura de cerveza, que tiene un aspecto parecido al producto de estudio y era totalmente inocuo.

El número de ciclistas que cumplían con los criterios de inclusión para la presente investigación fue de dieciocho. Así, se conformaron los dos grupos de estudio, ocho en el grupo control (grupo placebo) y diez en el grupo experimental (grupo EXPLY). Uno de los ciclistas incluido en el grupo control abandonó el estudio voluntariamente, por lo que la muestra de estudio definitiva fue de diecisiete deportistas.

Los dos grupos fueron sometidos durante 28 días a un entrenamiento controlado idéntico e individualizado, con un protocolo de 10 días de ejercicio aeróbico extensivo, seguidos de 10 días de ejercicio aeróbico intensivo y finalizados con 8 días de ejercicio aeróbico-anaeróbico intensivo, durante los cuales los participantes recibieron el tratamiento A o B en recipientes individualizados e identificados con un código específico para cada deportista. Ni el sujeto, ni el experimentador, conocían el contenido de las cápsulas, salvo el personal especializado, ajeno a este estudio, y responsable del laboratorio (Helsint S.A.L.)

La validez de este diseño viene determinada por:

- ▶ Se han utilizado los mismos instrumentos de medida para todos los sujetos en todas las situaciones experimentales.
- ▶ El desarrollo de las sesiones de entrenamiento se ha mantenido constante, ya que las sesiones han sido dirigidas siempre por el mismo experimentador y con cargas de trabajo individualizadas para cada deportista.

- ▶ Las mediciones se han realizado siempre por el mismo experimentador.
- ▶ Las mediciones de cada parámetro analizado se han llevado a cabo por el mismo experimentador en cada caso.
- ▶ La alimentación fue controlada para que fuera equilibrada a las circunstancias específicas de cada sujeto y en cada sesión, con el objeto de no contaminar sus efectos sobre las variables independientes.

La analítica y las determinaciones del funcionamiento fueron registradas los días T_0 (basal) y T_1 (día 28). La ingesta de cafeína no fue permitida durante las 24 horas antes de T_0 y T_1 . Todos los sujetos ayunaron durante 2 horas antes de las determinaciones en T_0 y T_1 .

4.2.1. Fases del estudio:

El desarrollo del estudio se realizó con el siguiente calendario y duración (figura 10):

- ▶ Periodo de inclusión: 21 días.
- ▶ Periodo de tratamiento: 28 días.
- ▶ Fecha de inicio: Octubre.
- ▶ Fecha de finalización: Diciembre.

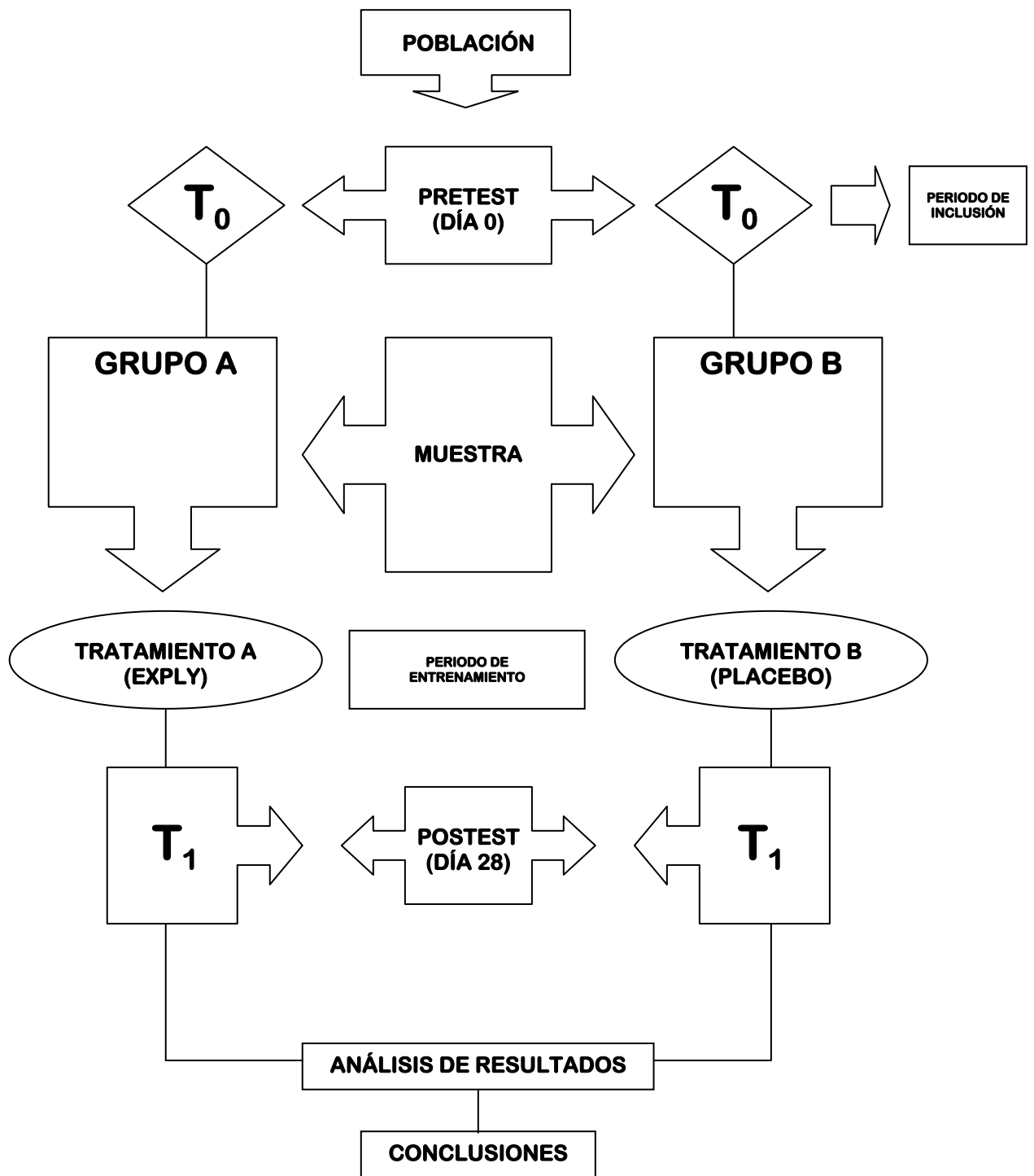


Figura 10. Cronograma de la investigación

Periodo de inclusión: (Periodo T₀)

- Fecha de iniciación: Octubre.

Desarrollo de la fase 1. Evaluación biomédica del rendimiento deportivo:**A) Análisis sanguíneo:**

- Hemograma y bioquímica de rutina (glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, triglicéridos, LDL colesterol, HDL colesterol, bilirrubina, proteínas totales, transaminasa glutámico oxalacética - GOT -, transaminasa glutámico-pirúvica - GPT -, electrolitos, hierro, creatín fosfokinasa - CPK -, deshidrogenasa láctica - LDH -).

- Estudio del daño peroxidativo de membranas mitocondriales y actividad antioxidativa citoplasmática en eritrocitos.

B) Antropometría: peso, talla, composición corporal mediante el método de De Rose y Guimaraes (424) para conocer el porcentaje de grasa y músculo mediante la medición de 6 pliegues subcutáneos (tricipital, subescapular, suprailíaco, abdominal, muslo, pierna), 3 diámetros óseos (muñeca, codo, rodilla) y 4 perímetros musculares (brazo, brazo contraído, muslo, pierna).

C) Espirometría basal.

D) Ergometría: Protocolo progresivo y máximo de tipo continuo en cicloergómetro, con las siguientes fases de realización:

- Fase de calentamiento: 5 minutos a 50 W y 5 minutos a 100 W.

- Fase de esfuerzo: comienzo a 125 W, con incrementos de 25 W cada 2 minutos hasta el agotamiento o hasta que los deportistas alcanzaran un cociente respiratorio > 1.2, con determinación directa de consumo de oxígeno y determinaciones de lactatemia en sangre capilar (en los min. 2, 4, y 6 de la recuperación) y de CPK a los 30 minutos de recuperación.

E) ECG basal y de esfuerzo.

Periodo de tratamiento: (Periodo T₁)

- Fecha de iniciación: Noviembre.

Desarrollo de la fase 2. Periodo de entrenamiento aeróbico:

Entrenamiento aeróbico intensivo en bicicleta y en gimnasio durante 28 días y de evaluación biomédica tras el entrenamiento.

El protocolo del entrenamiento fue dividido en tres microciclos como sigue:

- ➔ Diez días de ejercicio aeróbico extensivo (10 latidos por minuto - lpm - por debajo del Uan), con una duración diaria de 3.5 horas, una sesión por la mañana, 6 días a la semana.
- ➔ Diez días de ejercicio aeróbico intensivo (5 lpm por debajo del Uan), con una duración diaria de 2.5 – 3 horas, una sesión por la mañana, 6 días a la semana.
- ➔ Ocho días de ejercicio aeróbico-anaeróbico intensivo (5 lpm por debajo del Uan) 2 horas al día, y 1 hora de entrenamiento interválico con estadios de 5 minutos a 5 lpm por encima del Uan, y de 5 minutos con 10 lpm por debajo del Uan.

Antes y después cada sesión de entrenamiento, los ciclistas realizaron 10 minutos de calentamiento y de vuelta a la calma.

Durante el período de entrenamiento los ciclistas tenían un cuaderno personal de registro diario donde supervisaban las horas de descanso y de sueño, la frecuencia cardiaca basal, horas e intensidad del entrenamiento, las modificaciones alimenticias o los desequilibrios en la dieta normal, índice del esfuerzo percibido mediante la escala de Borg (véase anexo 8), una hora después del entrenamiento, el índice de fatiga subjetivo que padecían al levantarse por la mañana, y cualquier cosa que pudiera alterar o modificar su rendimiento como ciclista.

Los ciclistas se sometieron en T₁ (día 28) otra vez a las pruebas de rendimiento en condiciones idénticas a T₀ (día 0, basal).

El siguiente cronograma (tabla nº 1) nos indica los estudios realizados en los distintos periodos:

TABLA nº 1. Cronograma de los estudios realizados por periodos.

| | Periodo T ₀ | Periodo T ₁ |
|----------------------|------------------------|------------------------|
| VARIABLES | | |
| Analítica sanguínea | X | X |
| Daño oxidativo | X | X |
| Estudio inmunológico | X | X |
| Antropometría | X | X |
| ECG y espirometría | X | X |
| Ergometría | X | X |
| Lactatemia | X | X |
| CPK postesfuerzo | X | X |
| Test de Borg | | X |

4.1.3. Variables

El agrupamiento de las variables se diseñó de la siguiente manera:

a) *Variable independiente experimental*: programa de entrenamiento que ha quedado expuesto en el diseño de la investigación (véase apartado 3.3.2.1.) con o sin suplementación de EXPLY.

b) *Variables contaminantes*: Variables a controlar, dado que pueden condicionar los efectos del programa de entrenamiento debido a los procesos de maduración y desarrollo. El control de las variables contaminantes se ha llevado a cabo bien por eliminación o bien por mantenerlas constantes.

c) *Variables dependientes*: Variables que recogen el efecto del programa de entrenamiento sobre las capacidades funcionales evaluadas (Consumo máximo de oxígeno, vatios totales, frecuencia cardiaca máxima, frecuencia cardiaca submáxima a 250 vatios, frecuencia cardiaca de recuperación en el minuto 1, lactato máximo y cociente respiratorio máximo), sobre el estrés oxidativo inducido por el ejercicio físico caracterizado por un incremento de RL o especies reactivas de oxígeno, la medición de concentraciones de antioxidantes en plasma de tocoferol y coenzima Q₁₀ y, por último, la supresión del sistema inmunológico evaluado a partir de las determinaciones en plasma de la IL-6 y TNFr_{II}.

4.1.3.1. *Variable independiente experimental: suplementación con EXPLY o placebo en el programa de entrenamiento.*

Para evaluar los efectos del EXPLY sobre las variables dependientes se aplica un diseño de estudio (véase apartado 3.3.2.) en donde los diecisiete sujetos de la muestra que cumplían los requisitos de inclusión reciben un tratamiento A (EXPLY) o B (placebo), todo ello unido a la aplicación concurrente del diseño de un protocolo de entrenamiento de 28 días de duración, en base al consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) y a los datos del umbral anaeróbico (Uan) registrados en T₀ (basal).

4.1.3.2. Variables dependientes.

Una prueba inicial (T_0) en el laboratorio del Centro Andaluz de Medicina del Deporte de Granada (España), permitió que los candidatos del estudio se familiarizaran con los distintos métodos de la prueba. Los registros obtenidos de estas pruebas anteriores permitieron la selección de 17 ciclistas que cumplían los criterios de inclusión relacionados con el rendimiento del ejercicio según lo mostrado en la Tabla nº 2.

TABLA nº 2. Criterios de Inclusión.

| Parámetros | Valores |
|---------------------------|-------------------------|
| Edad (años) | 18-22 |
| VO _{2max} | 55 – 65 mL/Kg/ min |
| Hematocrito | ≥ 40 % |
| Hemoglobina | > 13 mgr / dL |
| Recuento de células rojas | < 4.5 x 10 ⁶ |

► **Medidas antropométricas:** Antes de la prueba, los sujetos fueron medidos, pesados, y se les tomaron las mediciones de 6 pliegues grasos (tríceps, subescapular, abdomen, suprailíaco, muslo y pierna), según los procedimientos estandarizados (424), para determinar la composición corporal.

► **Tests hematológicos.** Fueron analizados el hematocrito, la hemoglobina y las células rojas en las muestras de sangre tomadas de la vena cubital del brazo no dominante. Hemograma y bioquímica de rutina: glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, triglicéridos, LDL colesterol, HDL colesterol, bilirrubina, proteínas totales, GOT, transaminasa fosfatasa alcalina (GPT), electrolitos, hierro, CPK y LDH.

► **Análisis de Citoquinas.** Estudio inmunológico: producción de citoquinas (IL-6 y TNFr β). Fueron tomadas dos muestras de sangre de 10 ml., en tubos de ensayo que contenían 35 micromoles de EDTA 2K⁺ (dipotásico) y 1500 UI del inactivador de la kalikreína. Los tubos fueron guardados en hielo hasta su centrifugado a 2150 rpm durante 15 minutos a 4°C. Las partes alícuotas del plasma fueron separadas y almacenadas a -80°C y analizadas con el método ELISA.

► **Daños del estrés oxidativo.** Para evaluar el daño del estrés oxidativo provocado por el ejercicio, las variables dominantes claves relacionadas con el estado antioxidante, tal como CoQ₁₀ y α -tocoferol, fueron determinadas después de la técnica de Littarru por HPLC (218).

► **Daño oxidativo en el ADN mitocondrial del linfocito** (análisis COMET), como marcador específico del daño oxidativo, también fue medido, por el método de Ostling, modificado por Bauch y colaboradores (219)(220)(221).

► **Prueba de rendimiento (ergometría).** Se realizó sobre cicloergómetro del laboratorio del Centro Andaluz de Medicina del Deporte (CAMD), de Granada, valorándose los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca máxima, frecuencia cardíaca submáxima a 250 W, frecuencia cardíaca de recuperación en el minuto 1, cociente respiratorio, lactato máximo y consumo máximo de oxígeno.

4.1.4. Instrumentos utilizados y protocolos

Los materiales utilizados en la investigación y los protocolos seguidos se detallan a continuación:

► Para el *análisis sanguíneo*, en donde se incluye hematología y bioquímica, se contó con el personal especializado para las extracciones sanguíneas del Hospital de San Juan de Dios (Granada). El análisis se realizó por venopunción periférica utilizando para tal fin jeringas desechables del modelo Braun inject de 5 cc, agujas hipodérmicas de

Microlance de 0,8 mm de grosor por 25 mm de largo, tubos de retracción del coágulo de propileno con perlas de vidrio de 100 x 16 mm, tubos para recogida de sangre Eurotubo KE-ml EDTA 2K⁺, guantes desechables y compresores.

La hematología se obtuvo con un analizador hematológico marca Coulter modelo A^cT diff, basado en el principio coulter.

La Bioquímica completa se obtuvo en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital de San Juan de Dios (Granada), con un Chemistry System modelo Advia 1650 de los Laboratorios Bayer después de obtener por centrifugación 3 cc de suero en una muestra de sangre venosa.

► La *antropometría* fue realizada siguiendo las normas y técnicas recomendadas por la International Society for the Advancement of Anthropometry (ISAK). Todas las mediciones fueron hechas por la misma persona debidamente entrenada y estandarizada. Las mediciones se realizaron en el lado derecho.

Se utilizaron los mismos equipos para la realización de todas las mediciones, los cuales fueron calibrados antes de cada sesión. Los materiales con los que se realizaron las valoraciones fueron un plicómetro modelo Holtain (con una presión constante de 10 g/mm²), con precisión de 0,2 mm, un paquímetro modelo Holtain, con precisión de 1 mm, una balanza modelo Seca 714, con lecturas con una precisión de 0,1 kg y un tallímetro (precisión de 0,1 cm).

Los pliegues cutáneos fueron medidos en mm y esta medición consistió en tomar el grosor de la doble capa de piel, más grasa subcutánea, separándola del músculo subyacente. Para la realización de cualquiera de las mediciones de pliegues cutáneos se siguió la misma técnica general, variando solo la posición particular de cada sitio.

Las medidas de perímetros fueron realizadas con una cinta antropométrica Holtain, con precisión de 1mm y lápiz dermográfico.

La masa corporal se midió en Kg. El sujeto se colocaba en posición de firme en el centro de la balanza para su medición. La talla se midió en cm., y era la correspondiente a la distancia entre el vértex y el plano de apoyo horizontal del sujeto, el cual permanecía en posición de firmes, con la cabeza, la espalda, los glúteos y los gemelos pegados al plano vertical del tallímetro. La cabeza (colocada en el plano de Frankfort) con la región occipital en contacto con el plano vertical del tallímetro, contacta con un plano deslizante en la parte superior de la cabeza o vértex.

► La *ergometría* se realizó en el cicloergómetro de Ergoline modelo Ergometrix 900, monitorizando la frecuencia cardiaca de reposo con el electrocardiograma Schiller Switzerland y la de esfuerzo con un electrocardiograma modelo Ergoline Ergoscript EK 3012, a la vez que se medía el VO_{2max} y otros parámetros ventilatorios con el analizador de gases CPX de Medical Graphics. Las variables analizadas en la prueba de esfuerzo fueron la potencia total, el VO_{2max} , los umbrales ventilatorios, la frecuencia cardiaca máxima y submáxima a 250 W, el cociente respiratorio, y la concentración máxima de lactato después de una prueba máxima usando un cicloergómetro electrónico equipado con manillar, asiento de competición y pedales específicos para ciclistas. La carga de trabajo comenzó con 125 W y aumentó en 25 W cada 2 minutos hasta la extenuación. Todas las medidas fueron tomadas entre 19-21°C.

El gas expirado fue recogido usando un método de respiración CPX, Medical Graphics Corporation (EE.UU.) Las concentraciones de oxígeno fueron medidas usando un analizador de oxígeno de zirconio, mientras que las concentraciones del dióxido de carbono fueron determinadas usando técnicas de absorción infrarroja. El analizador gráfico médico fue calibrado antes de cada prueba usando los gases de concentraciones sabidas. El volumen del aire expirado (L/min) fue medido usando un metro de flujo total (conductividad termal). El metro de flujo fue calibrado antes de cada prueba usando una jeringa de volumen conocido (3 L). VO_2 , VCO_2 , cociente respiratorio, umbral ventilatorio y ECG fueron supervisados antes de, durante y después de la prueba, registrándose la frecuencia cardiaca en los últimos 15 segundos de cada escalón.

El VO_2_{max} era calculado en la meseta del consumo de oxígeno a pesar del aumento de la carga (222). El UAn fue determinado por el método de la V-slope del gráfico en el que se relaciona VO_2 y VCO_2 , incluyendo diagramas de la ventilación (VE) y corroborado por el método de los equivalentes VE/VCO_2 y VE/VO_2 .

Las concentraciones de lactato fueron tomadas con muestras de sangre capilar de 20 μl del lóbulo de la oreja al finalizar el esfuerzo máximo y en los 2, 4 y 6 minutos dentro del período de recuperación usando un método electroenzimático (analizador del lactato). La concentración máxima de lactato era el valor más alto encontrado en las muestras tomadas en el esfuerzo máximo o en el período de recuperación de cada prueba (223).

► Para el tratamiento estadístico de los datos se ha utilizado el paquete SPSS versión 11.0.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5. RESULTADOS

El análisis de los resultados se ha llevado a cabo mediante el paquete estadístico SPSS-11.0. Para cada variable se ha hallado los valores descriptivos de tendencia central y de dispersión más habituales (media, desviación estándar, mínimo y máximo).

En cuanto a la estadística inferencial, dado que el tamaño de la muestra era pequeña, se comprobó la normalidad de las distribuciones de todos los parámetros evaluados, mediante el test no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov (tabla 3), en cada uno de los grupos, para comparar así los resultados obtenidos en cada grupo en los tests iniciales (T_0 o pretest) con respecto a los resultados obtenidos en los test finales (T_1 o postest). Al cumplir todas las variables con la normalidad, tanto para contrastar los cambios de variables intragrupos (comparar medias para dos muestras relacionadas), como para contraste intergrupos (comparación de medias para dos muestras independientes), hemos realizado la prueba t de Student.

TABLA nº 3. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. a La distribución de contraste es la Normal.
b Se han calculado a partir de los datos. Variables físicas y de rendimiento.

| | | PESO | PGRASO | PMUSCULO | WTOTALES | FCMAX | FCREC1 | LACTATO | COCIENTE | VO2MAX | FC250W |
|---------------------------|-------------------|-------|--------|----------|----------|--------|--------|---------|----------|--------|--------|
| N | | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| Parámetros normales | Media | 69,08 | 7,67 | 34,25 | 347,05 | 198,94 | 163,29 | 9,82 | 1,27 | 59,52 | 173,23 |
| | Desviación típica | 5,66 | 1,44 | 6,32 | 23,18 | 7,81 | 9,79 | 1,86 | ,058 | 3,95 | 8,08 |
| Diferencias más extremas | Absoluta | ,111 | ,181 | ,280 | ,241 | ,195 | ,183 | ,161 | ,339 | ,136 | ,212 |
| | Positiva | ,111 | ,181 | ,280 | ,241 | ,195 | ,183 | ,161 | ,250 | ,086 | ,212 |
| | Negativa | -,077 | -,106 | -,172 | -,171 | -,158 | -,132 | -,139 | -,339 | -,136 | -,151 |
| Z de Kolmogorov-Smirnov | | ,456 | ,746 | 1,153 | ,994 | ,804 | ,757 | ,662 | 1,396 | ,562 | ,873 |
| Sig. asintót. (bilateral) | | ,985 | ,634 | ,140 | ,277 | ,538 | ,616 | ,773 | ,041 | ,911 | ,431 |

Todas las variables se presentan en tablas separadas por grupos, en las que se recoge para una mayor información el valor promedio y error estándar de las medias. Así mismo se han utilizado gráficos o figuras en las que se muestran las diferencias significativas entre las situaciones analizadas.

Se ha considerado como límite de la significación el valor de la probabilidad $p \leq 0.05$ (inferior o igual al 5%). En las ocasiones en que el valor de p está entre 0.05 y 0.08 se hace notar como indicio de significación estadística.

El procedimiento seguido para valorar las diferentes variables dependientes ha sido, en primer lugar, contrastar los resultados de los pretest (T_0) en ambos grupos para examinar si existen diferencias en cuanto a la situación de partida inicial en ambos grupos. En todas las variables estudiadas hemos obtenido diferencias no significativas en los contrastes para muestras independientes realizados en el pretest, salvo para la variable CoQ_{10} , que mostraba diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo placebo. Por consiguiente, podemos inferir que los dos grupos comenzaron la investigación desde una situación similar.

El segundo paso del análisis estadístico consistió en comprobar las diferencias obtenidas en los posttest (T_1) comparando los dos grupos entre sí (comparaciones intergrupo).

Así mismo, se realizaron comparaciones de un grupo con otro para evaluar la magnitud del cambio entre ambos grupos, comparando el porcentaje de cambio producido en las diferentes variables dependientes.

Por último, se presenta el análisis estadístico realizado para comprobar si existieron diferencias en los resultados obtenidos al principio y al final de la intervención en cada una de las variables dependientes, en cada grupo, comparando los pretest y posttest de cada grupo consigo mismo (comparaciones intragrupo).

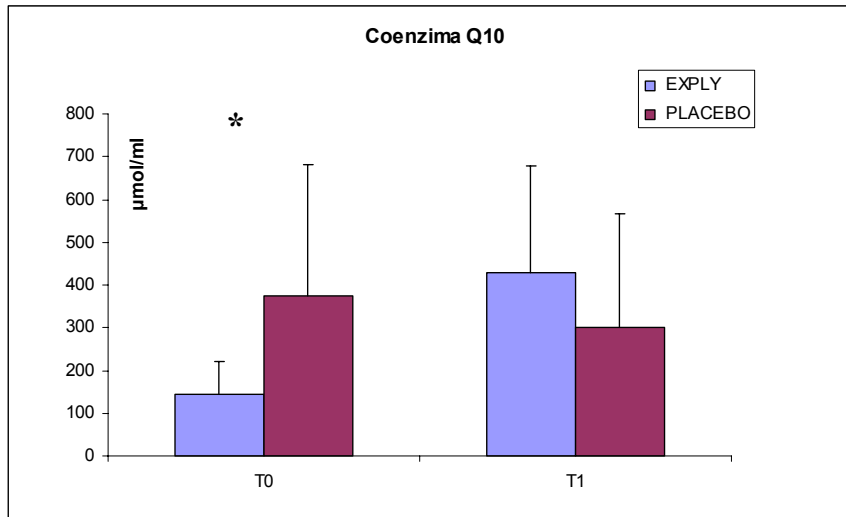
5.1. RESULTADOS DE COMPARACIONES INTERGRUPO: EXPLY (A) versus PLACEBO (B)

5.1.1. PRETEST (T₀). Las características físicas de los dos grupos de sujetos se presentan en la tabla 4 y las variables analizadas en la tabla 5. En los resultados basales (T₀) y tras la correspondiente randomización, se comprobó la homogeneidad de ambos grupos. La aplicación de una t de Student para muestras independientes demostró que en ambos grupos EXPLY/placebo, no existían diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados, en cuanto a medidas antropométricas, bioquímicas, en variables asociadas al rendimiento (frecuencia cardiaca máxima, frecuencia cardiaca a 250 W, frecuencia cardiaca de reposo, lactato, cociente respiratorio y VO_{2max}) y en variables asociadas a los procesos inflamatorios (IL-6 y TNFrSII).

TABLA nº 4. Características físicas de ambos grupos en T₀. (media ± D.E.) .

| Parámetros | Grupo EXPLY | Grupo Placebo |
|---|--------------|---------------|
| Edad (años) | 19.9 ± 1.1 | 20.3 ± 1.7 |
| Altura (cm) | 178.5 ± 5.1 | 175.6 ± 6.4 |
| Masa corporal (Kg) | 68.50 ± 1,49 | 71.25 ± 1.53 |
| % Grasa | 11.0 ± 0.2 | 11.0 ± 0.3 |
| Hemoglobina (gr/dL) | 14.59 ± 0.18 | 14.31 ± 0.23 |
| Hematocrito (%) | 41.78 ± 0.5 | 41.35 ± 0.61 |
| Recuento de células rojas (x 10⁻⁶) | 4.73 ± 0.09 | 4.67 ± 0.05 |

Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de una de las variables asociadas a los procesos oxidativos, el



antioxidante CoQ₁₀:
 144.27 ± 76.08 (A) versus
 375.71 ± 249.7 (B)
 (p < 0.05), tal y como se
 muestra en la figura 11.
 El resto de variables
 asociadas al estrés
 oxidativo no mostraron
 diferencias significativas.

Figura 11. Comparación intergrupo de medias de CoQ₁₀ en pre y postest.
 *: p < 0.05.

TABLA nº 5. Variables analizadas en ambos grupos en T₀. (media ± D.E.)

| Parámetros | Grupo EXPLY | Grupo Placebo |
|----------------------------------|----------------|----------------|
| VO _{2max} (mL/ Kg/ min) | 59.95 ± 3.93 | 58.91 ± 4.21 |
| Potencia máxima (W) | 340 ± 17.48 | 357.14 ± 27.81 |
| Lactato máximo (mMol/L) | 10.15 ± 1.6 | 9.35 ± 2.1 |
| Cociente respiratorio | 1.25 ± 0.2 | 1.30 ± 0.2 |
| Fc 250 W (lpm) | 173.7 ± 8.3 | 172.57 ± 8.38 |
| Fc recuperación minuto 1 (lpm) | 167.2 ± 10.38 | 157.71 ± 5.71 |
| Fc máxima (lpm) | 200 ± 9.57 | 197.43 ± 4.58 |
| Tocoferol (UI) | 4.24 ± 1.9 | 5.36 ± 5.2 |
| CoQ ₁₀ (μmol/ml) | 144.27 ± 76.08 | 375.71 ± 249.7 |
| IL-6 (pg/ml) | 3.77 ± 3.6 | 3.19 ± 3.1 |
| TNFrsII (pg/ml) | 0.21 ± 0.11 | 0.34 ± 0.25 |

En la figura 11 se muestran los valores promedios de CoQ₁₀ en ambos grupos y se comparan los valores obtenidos en el pretest (T₀) con el postest (T₁), observándose un mayor nivel inicial de este antioxidante en el grupo placebo en T₀ (p<0.05).

5.1.2. POSTEST (T₁). Los parámetros estudiados fueron evaluados tras 28 días de entrenamiento y tratamiento con el suplemento dietético EXPLY o placebo, de acuerdo con la randomización establecida.

TABLA nº 6. Análisis comparativo intergrupo de las variables analizadas en T₁ (media ± D.E.). (*) Diferencias estadísticamente significativas. (+) Indicios de significación.

| Parámetros | Grupo EXPLY | Grupo Placebo | P |
|--|------------------------|------------------------|-----------------|
| VO_{2max} (mL/ Kg/ min) | 59.24 ± 5.31 | 55.07 ± 3.78 | 0.07 (+) |
| Potencia máxima (W) | 367.5 ± 16.87 | 378.57 ± 39.33 | 0.5 |
| Lactato máximo (mMol/L) | 11.64 ± 1.5 | 10.59 ± 1.5 | 0.18 |
| Cociente respiratorio | 1.43 ± 0.2 | 1.31 ± 0.2 | 0.17 |
| Fc 250 W (lpm) | 161.4 ± 9.57 | 158.57 ± 23.71 | 0.77 |
| Fc recuperación minuto 1 (lpm) | 159.2 ± 11.59 | 146.57 ± 10.31 | 0.03 (*) |
| Fc máxima (lpm) | 194.8 ± 7.67 | 205.7 ± 11.46 | 0.05 (*) |
| Tocoferol (UI) | 4.03 ± 1.7 | 2.94 ± 0.7 | 0.05 (*) |
| CoQ₁₀ (µmol/ml) | 429.19 ± 305.76 | 301.91 ± 263.25 | 0.2 |
| IL-6 (pg/ml) | 2.55 ± 2.6 | 3.87 ± 3.78 | 0.01 (*) |
| TNFr_sII (pg/ml) | 0.23 ± 0.12 | 0.29 ± 0.24 | 0.01 (*) |
| Comet (%) | 36.31 ± 3.1 | 78.18 ± 4.2 | 0.05 (*) |

5.1.2.1. Variables asociadas al rendimiento

A continuación se describen las variables dependientes estudiadas relacionadas con el rendimiento físico tras el periodo de entrenamiento (T₁). En la tabla 6 se muestran los resultados obtenidos por el grupo experimental (EXPLY) y por el grupo control (placebo).

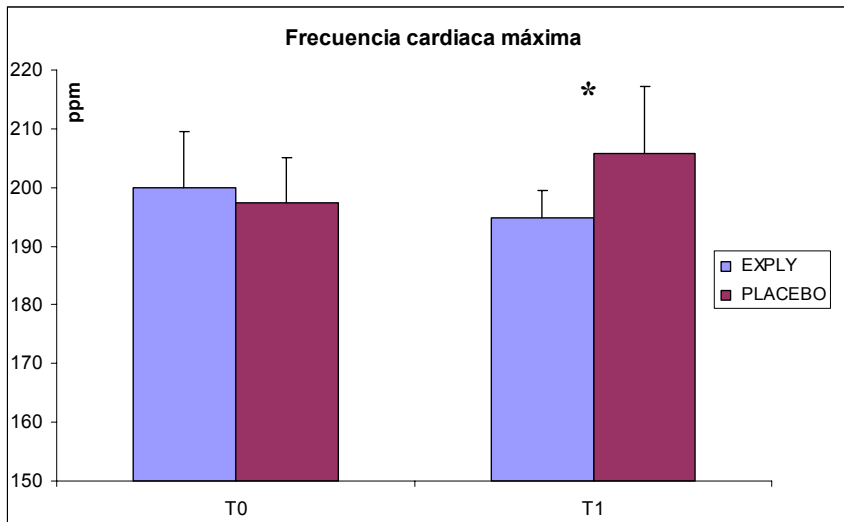


Figura 12. Comparación intergrupo de medias pre y postest de la frecuencia cardiaca máxima. *: $p < 0.05$.

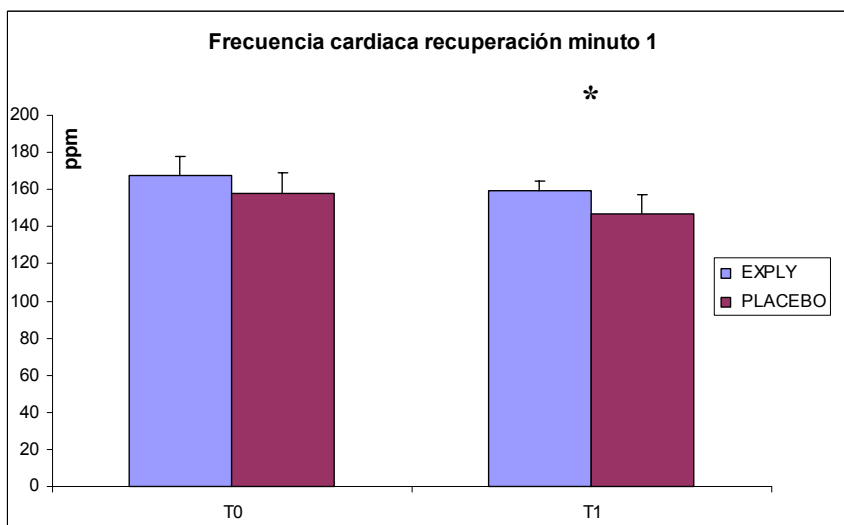


Figura 13. Comparación intergrupo de medias pre y postest de la frecuencia cardiaca de recuperación en el minuto 1. *: $p < 0.05$.

VO_{2max} (tabla 6): 59.24 ± 5.31 mL/Kg/min (A) versus 55.07 ± 3.78 mL/Kg/min (B), $p = 0.07$.

En la figura 12 se comparan las medias obtenidas para la frecuencia cardiaca máxima. Se observan aumentos significativos a favor del grupo placebo $p = 0.05$.

Al comparar los resultados obtenidos en las diferentes variables asociadas al rendimiento físico, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros frecuencia cardiaca máxima: 194.8 ± 7.67 lpm (A) versus 205.7 ± 11.46 lpm (B) ($p = 0.05$) y recuperación de la frecuencia cardiaca al minuto 1: 159.2 ± 11.59 lpm (A) versus 146.57 ± 10.3 lpm (B) ($p = 0.03$), mientras que se observa una tendencia cercana a la significación estadística para el

En la figura 13 se muestran los resultados obtenidos en la frecuencia cardiaca de recuperación en el minuto 1 tras la finalización de la ergometría. Se aprecia un aumento estadísticamente significativo en el grupo placebo frente al grupo EXPLY, $p=0.03$. Para el resto de variables relacionadas con el rendimiento físico, no se hallaron diferencias significativas al realizar las comparaciones pre y postest, aunque sí aparecieron valores más elevados en el grupo EXPLY en las variables VO_{2max} , lactato, frecuencia cardiaca submáxima (250 W) y cociente respiratorio, y en el grupo placebo en la variable potencia máxima (tabla 6).

Para analizar si existen diferencias entre un grupo y otro en cuanto a la magnitud de cambio producido antes y después de la intervención experimental vamos a comparar los porcentajes de cambio encontrados. Así, en la figura 14 se muestran los porcentajes de cambio entre T_0 y T_1 , comparando este porcentaje de cambio en cada variable estudiada entre el grupo experimental y el grupo control. Encontramos diferencias significativas entre grupos en tres variables (VO_{2max} , RQ y FC máxima) de las siete evaluadas.

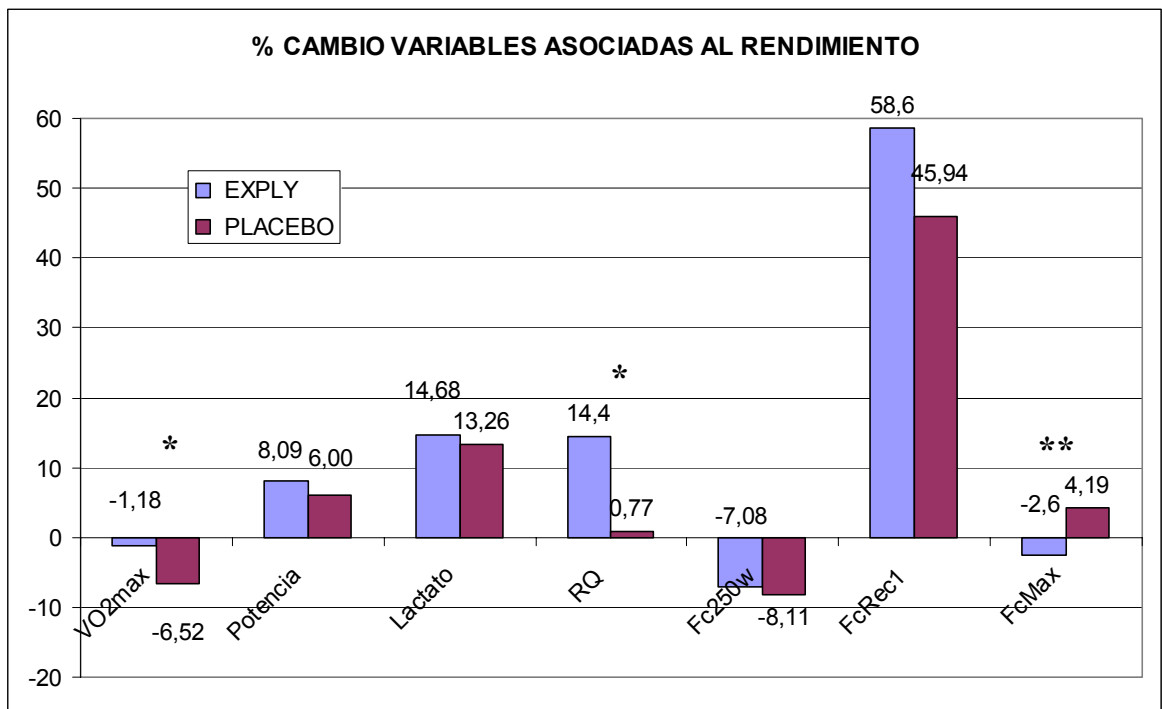


Figura 14. Comparación intergrupo de medias del porcentaje de cambio en variables asociadas al rendimiento. *: $p<0.05$, **: $p<0.01$.

5.1.2.2. Variables asociadas a los procesos inflamatorios y oxidativos

Variables relacionadas con la inflamación

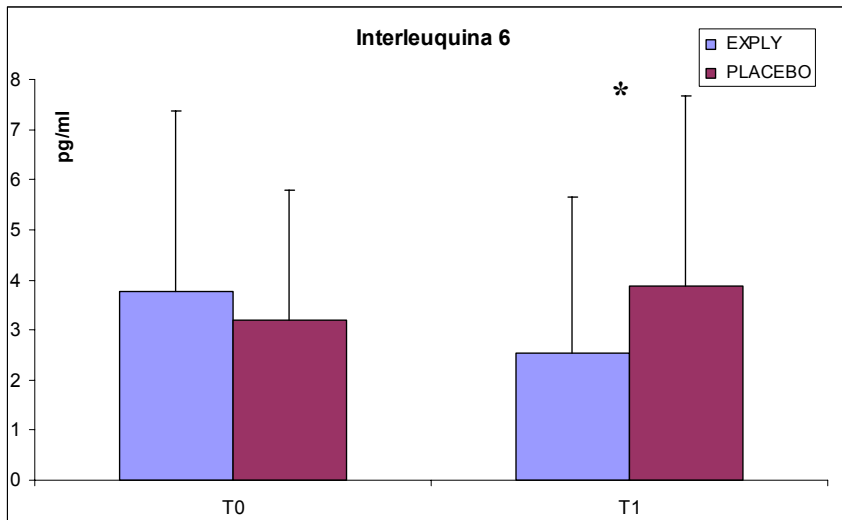


Figura 15. Comparación intergrupo de medias pre y postest de la IL-6. *: $p < 0.05$.

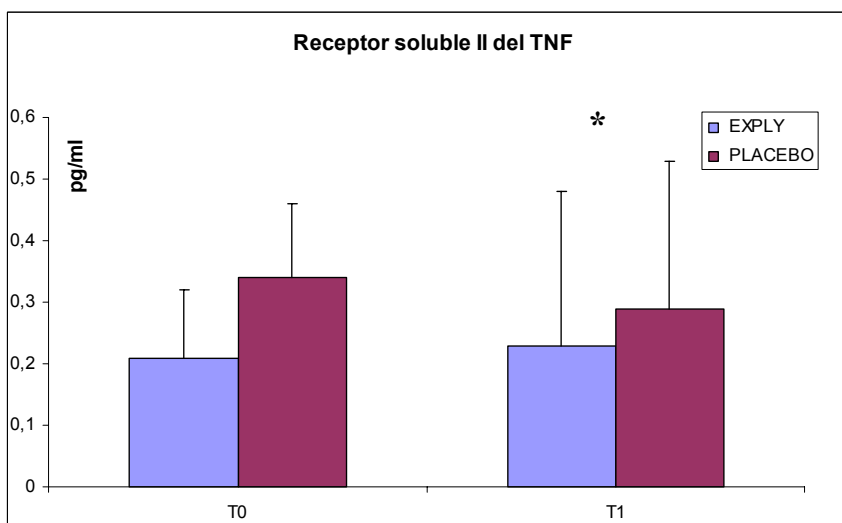


Figura 16. Comparación intergrupo de medias pre y postest del TNF-IIrs. *: $p < 0.05$.

En las figuras 15 y 16 se comparan los promedios correspondientes al análisis de citoquinas. Se estudiaron los perfiles de dos citoquinas, una proinflamatoria, la interleuquina 6 (IL-6) y otra antiinflamatoria, el segundo receptor soluble del factor de necrosis tumoral (TNF-IIrs).

En la figura 15 se muestran los valores promedios obtenidos de IL-6 en ambos grupos, observándose una disminución de los niveles plasmáticos en el grupo EXPLY, mientras que en el

grupo placebo se aprecia un aumento de dichos niveles tras el periodo de entrenamiento. A pesar de que en el test inicial no existen diferencias significativas, al comparar los postest se observa un aumento de esta citoquina proinflamatoria en el grupo placebo y un descenso de la misma en el grupo EXPLY, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.01$).

Al estudiar los valores obtenidos en la variable TNF-IIrs (figura 16), se aprecia un ligero aumento de esta citoquina, con una tendencia al mantenimiento de sus niveles basales en el grupo EXPLY, frente a un descenso de los niveles plasmáticos de esta citoquina antiinflamatoria en el grupo placebo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.01$).

► Variables relacionadas con el estrés oxidativo

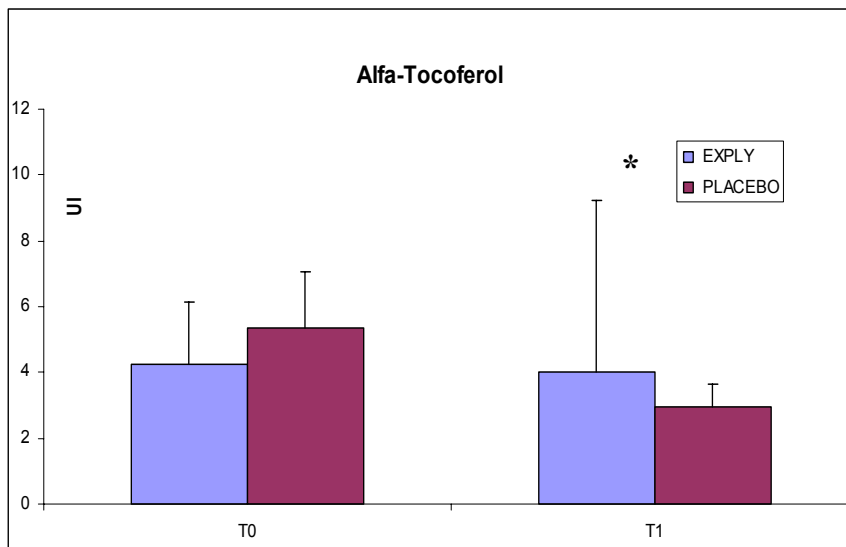


Figura 17. Comparación intergrupo de medias pre y postest de α -tocoferol.
*: $p<0.05$.

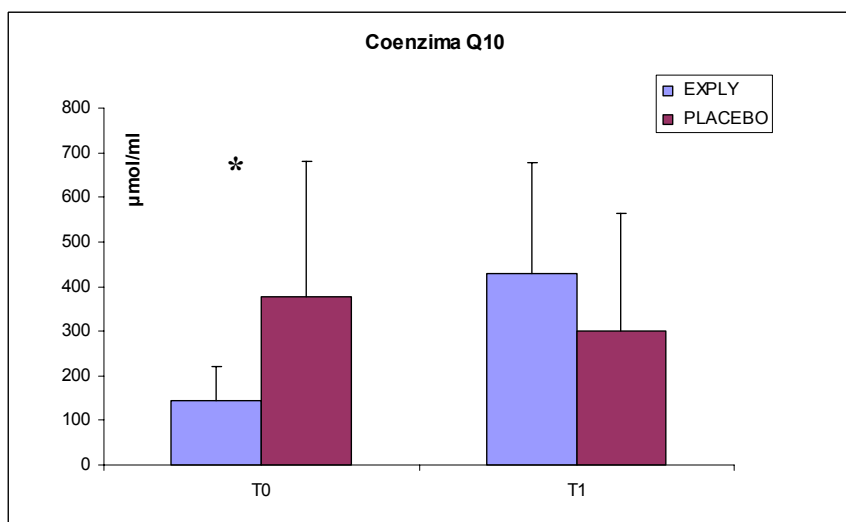


Figura 18. Comparación intergrupo de medias pre y postest del CoQ₁₀
*: $p<0.05$.

Una de las variables dependientes de mayor relevancia de las definidas en este estudio son los niveles plasmáticos de los antioxidantes, en nuestro caso el alfa-tocoferol y el CoQ₁₀. Al realizar las comparaciones intergrupo se observa un descenso acusado en los niveles del alfa-tocoferol en el grupo placebo frente al grupo EXPLY, que muestra una tendencia al mantenimiento de sus niveles basales (figura 17). Estas diferencias encontradas en los niveles plasmáticos del alfa-tocoferol a favor del grupo EXPLY: 5.40 ± 3.18 U.I. (A) versus

2.94 ± 0.77 U.I. (B), son estadísticamente significativas ($p<0.05$).

En cuanto al antioxidante CoQ₁₀, en la figura 18 al comparar las medias se aprecia una disminución de sus niveles en el grupo placebo, aunque sin suponer unas diferencias estadísticas significativas, frente a un importante aumento de este antioxidante en el grupo EXPLY.

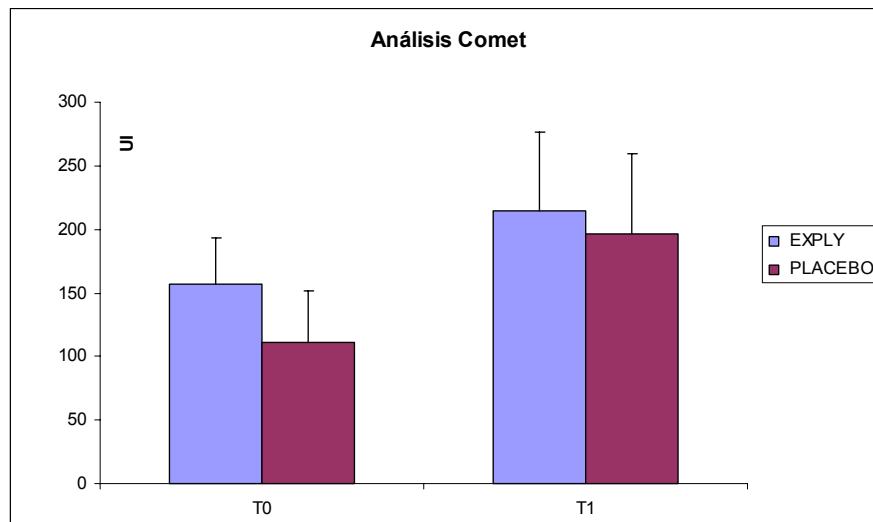


Figura 19. Comparación intergrupo de medias pre y postest del daño en el ADN mitocondrial.

En la figura 19 se muestran los cambios estructurales en el ADN mitocondrial del linfocito T, como medida del daño del estrés oxidativo (análisis COMET) evaluados tras la ergometría. Los valores mayores iniciales aparecen en

el grupo EXPLY, aumentando en ambos grupos en el postest, aunque el aumento más acusado aparece en el grupo placebo al compararlo con el grupo EXPLY.

A continuación vamos a exponer los resultados obtenidos al comparar los grupos entre sí. Así, en la figura 20 se comparan las medias de los porcentajes de cambio producidos entre las mediciones iniciales y las obtenidas al final de la experimentación. Atendiendo a estos valores porcentuales, podemos advertir que en los dos antioxidantes estudiados, los incrementos de estas sustancias son mayores en el grupo EXPLY ($p < 0.05$).

Así mismo, al analizar los valores de las citoquinas, se aprecia un descenso estadísticamente significativo de la IL-6 proinflamatoria ($p < 0.01$) y un aumento también estadísticamente significativo del TNFr_{II} antiinflamatorio en el grupo EXPLY ($p < 0.05$) frente a una respuesta contraria en el grupo placebo.

Por último, destacar que se ha encontrado un daño oxidativo sensiblemente menor en el grupo A (EXPLY) que el hallado en el grupo B (placebo): $36.31 \pm 3.1\%$ versus $78.18 \pm 4.2\%$ siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.05$).

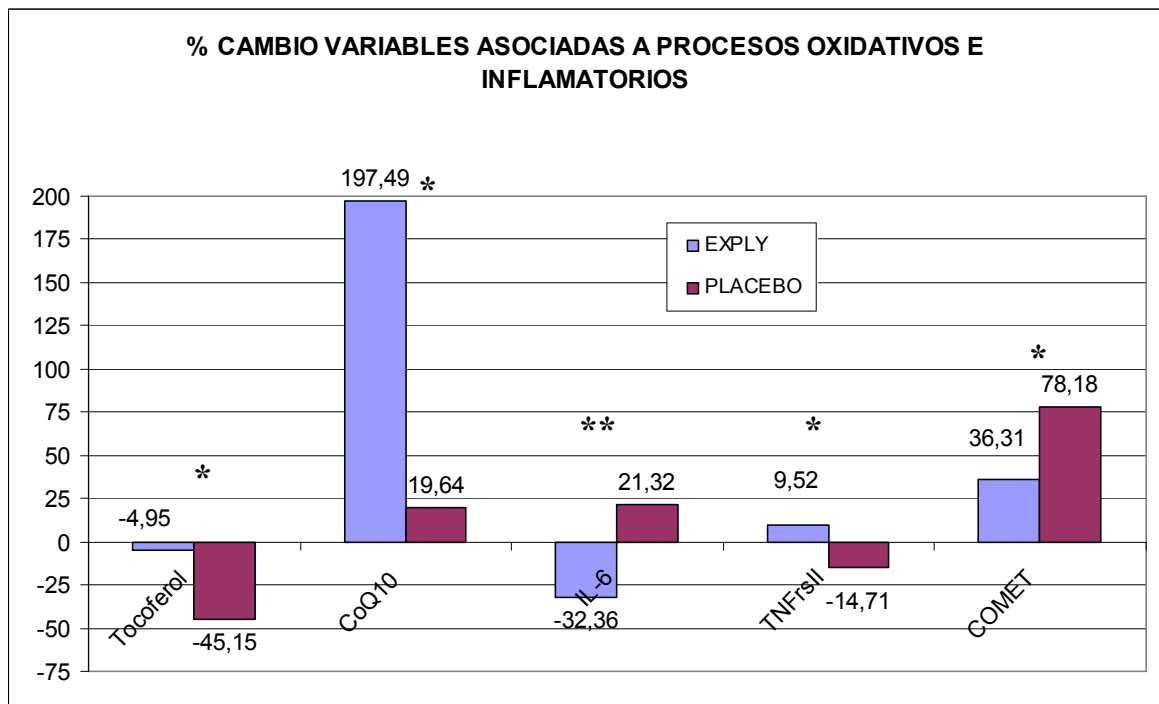


Figura 20. Comparación intergrupo de medias de porcentaje de cambio en variables relacionadas a procesos oxidativos e inflamatorios. *: $p<0.05$, **: $p<0.01$.

5.2. RESULTADOS DE COMPARACIONES INTRAGRUPPO: GRUPO PLACEBO (B) T₀ VERSUS T₁

No hubo diferencias significativas en los parámetros basales del grupo placebo después de la ergometría correspondiente tras el período de entrenamiento de 28 días. Las medidas antropométricas, los niveles hematológicos, los registros de las variables asociadas al rendimiento y a los procesos oxidativos e inflamatorios no cambiaron en el grupo placebo cuando se compararon sus valores en T₀ (basal) y T₁ (día 28).

TABLA nº 7. Diferencias en las variables intragrupo del grupo placebo después del período de entrenamiento aeróbico (T₁). Diferencia Estadística significativa (*). Indicios de significación (+).

| Parámetros | Grupo PLACEBO T ₀ | Grupo PLACEBO T ₁ | Valor de p |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------|
| VO _{2max} (mL/Kg/min) | 58.91 ± 4.21 | 55.07 ± 3.78 | 0.06 (+) |
| Potencia (W) | 357.14 ± 27.8 | 378.57 ± 39.3 | 0.07 (+) |
| Lactato Máximo (mMol/L) | 9.35 ± 2.13 | 10.59 ± 1.52 | 0.06 (+) |
| Cociente respiratorio | 1.30 ± 5.7 | 1.31 ± 8.9 | 0.7 |
| FC máxima (lpm) | 172.57 ± 8.3 | 158.57 ± 23.7 | 0.10 |
| FC rec. minuto 1 (lpm) | 157.71 ± 5.7 | 146.57 ± 10.3 | 0.06 (+) |
| FC 250 W (lpm) | 172.57 ± 8.38 | 158.57 ± 23.71 | 0.10 |
| Alfa-tocoferol (UI) | 5.36 ± 5.2 | 2.94 ± 0.7 | 0.2 |
| CoQ ₁₀ (μmol/ml) | 375.71 ± 249.7 | 301.91 ± 263.25 | 0.6 |
| IL-6 (pg/ml) | 3.19 ± 3.1 | 3.87 ± 3.79 | 0.5 |
| TNFrsII (pg/ml) | 0.34 ± 0.25 | 0.29 ± 0.24 | 0.04 (*) |

Sin embargo, si se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de una de las citoquinas, concretamente la asociada a los procesos antiinflamatorios, el TNFr_{II}: 0.34 ± 0.25 pg/ml versus 0.29 ± 0.24 pg/ml, $p < 0.04$, tal y como se muestra en la tabla 7 y en la figura 26.

Además, se encontraron indicios de significación estadística ($p = 0.06-0.07$) en los siguientes parámetros (tabla 7): VO_{2max} , lactato, potencia y frecuencia cardiaca máxima:

- ▶ VO_{2max} (mL/Kg/min): 58.91 ± 3.93 en T_0 versus 55.07 ± 3.78 en T_1 ($p = 0.06$).
- ▶ Potencia máxima desarrollada (W): 357.14 ± 27.81 en T_0 versus 378.57 ± 39.33 en T_1 ($p = 0.07$).
- ▶ Lactato máximo (mMol/L): 9.35 ± 2.1 en T_0 versus 10.59 ± 1.5 en T_1 ($p = 0.06$).
- ▶ TNFr_{II} (pg/ml): 0.34 ± 0.25 en T_0 versus 0.29 ± 0.24 en T_1 ($p = 0.06$).

Un resultado destacable es que el estrés oxidativo, según lo medido por el daño estructural en el ADN mitocondrial del linfocito T (análisis COMET), aumentó claramente: 78.18% (T_1) relacionado con su nivel basal (Figura 19).

5.3. RESULTADOS DE COMPARACIONES INTRAGRUPO: GRUPO EXPLY (A) T₀ VERSUS T₁

No se observó ninguna diferencia bajo significación estadística en las medidas antropométricas. En ambas situaciones, la masa y la grasa corporal fueron similares en el grupo EXPLY. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los parámetros hematológicos, siendo similares a los descritos para el grupo placebo.

5.3.1. Variables asociadas al rendimiento

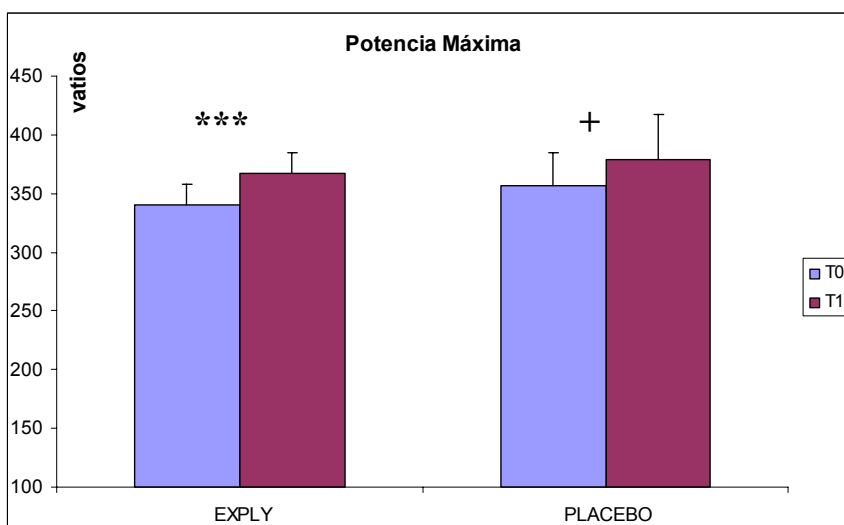


Figura 21. Comparación intragrupo de medias de potencia máxima en pre y postest. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$. +: Indicio de significación ($p = 0.07$).

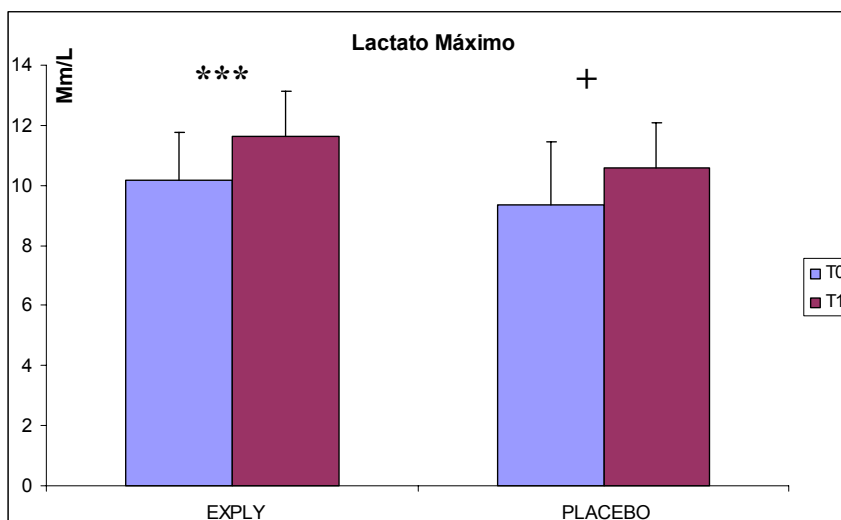


Figura 22. Comparación intragrupo de medias de lactato en pre y postest. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$. +: Indicio de significación ($p = 0.06$).

Los resultados de la prueba realizada se presentan en la tabla 8. Al comparar los resultados obtenidos en T₀ y T₁ mediante una t de Student para muestras apareadas se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de ciclistas tratados con EXPLY. Los valores de VO_{2max} fueron similares en el grupo EXPLY en T₀ y en T₁: 59.9 ± 3.9 mL/Kg/min versus 59.2 ± 5.3 mL/Kg/min ($p = 0.4$). De la misma manera, el cambio observado en los valores de la

frecuencia cardíaca máxima en T₀ y en T₁ no alcanzaron una significación estadística: 200.00 ±9.57 versus 194.8 ±7.67 lpm (p= 0.1).

Aunque el VO_{2max} no varió después del período de entrenamiento, en la figura 21 y 22 se puede apreciar cómo la capacidad de trabajo máxima aumentó sensiblemente en el grupo EXPLY en cuanto a la potencia máxima desarrollada (W): 340.0 ±17.48 en T₀ versus 367.5 ±16.87 en T₁ (p=0.0005), concentración máxima de lactato (mMol/L): 10.15 ±1.68 en T₀ versus 11.64 ±1.5 en T₁ (p=0.0005) y cociente respiratorio máximo: 1.25 ±0.05 en T₀ versus 1.43 ±0.20 en T₁ (p=0.01).

TABLA nº 8. Diferencias en los parámetros ergométricos en el grupo EXPLY después del período de entrenamiento aeróbico (T₁). Diferencia Estadística significativa (*). Indicio de significación (+).

| Parámetros | Grupo EXPLY T ₀ | Grupo EXPLY T ₁ | Valor de p |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------|
| VO _{2max} (mL/Kg) | 59.95 ± 3.9 | 59.24 ± 5.3 | 0.4 |
| Potencia máxima (W) | 340.0 ± 17.48 | 367.5 ± 16.87 | 0.0005 (*) |
| Lactato máximo (mMol/L) | 10.15 ± 1.68 | 11.64 ± 1.5 | 0.0005 (*) |
| FC a 250 W (lpm) | 173.7 ± 8.30 | 161.4 ± 9.57 | 0.004 (*) |
| Cociente respiratorio | 1.25 ± 0.05 | 1.43 ± 0.20 | 0.01 (*) |
| FC máxima (lpm) | 200.0 ± 9.57 | 194.8 ± 7.67 | 0.1 |
| FC recuperación 1' (lpm) | 167.2 ± 10.3 | 159.2 ± 11.5 | 0.16 |
| Alfa-tocoferol (UI) | 4.24 ± 1.9 | 4.03 ± 1.7 | 0.8 |
| CoQ ₁₀ (µmol/ml) | 144.27 ± 76.08 | 429.19 ± 305.76 | 0.08 (+) |
| IL-6 (pg/ml) | 3.77 ± 3.60 | 2.55 ± 2.6 | 0.04 (*) |
| TNFRsII (pg/ml) | 0.21 ± 0.11 | 0.23 ± 0.12 | 0.04 (*) |

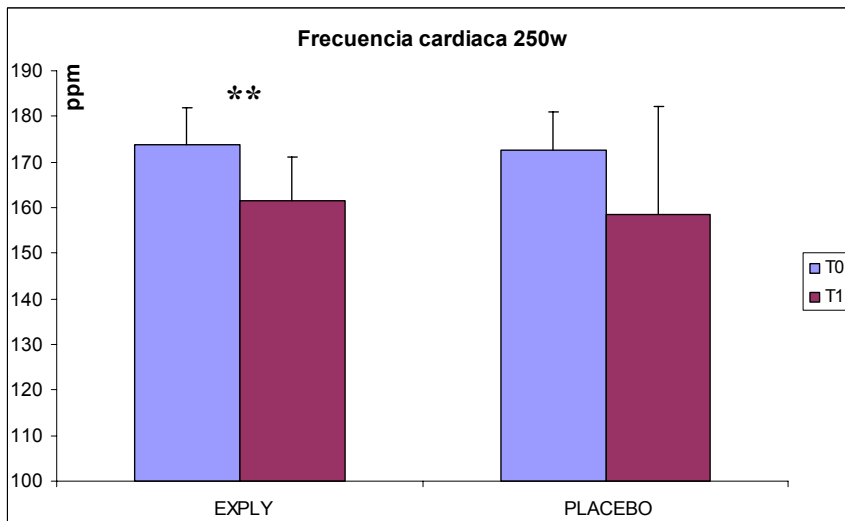


Figura 23. Comparación intragrupo de medias de potencia submáxima en pre y postest. **: $p < 0.01$.

versus 161.4 ± 9.57 lpm ($p = 0.004$).

Además, tal y como se muestra en la figura 23, podemos observar una disminución estadísticamente significativa en los valores de la frecuencia cardíaca correspondiente a una potencia de trabajo submáximo (250 W): 173.7 ± 8.30 lpm

5.3.2. Variables asociadas a los procesos inflamatorios y oxidativos

► Variables relacionadas con la inflamación

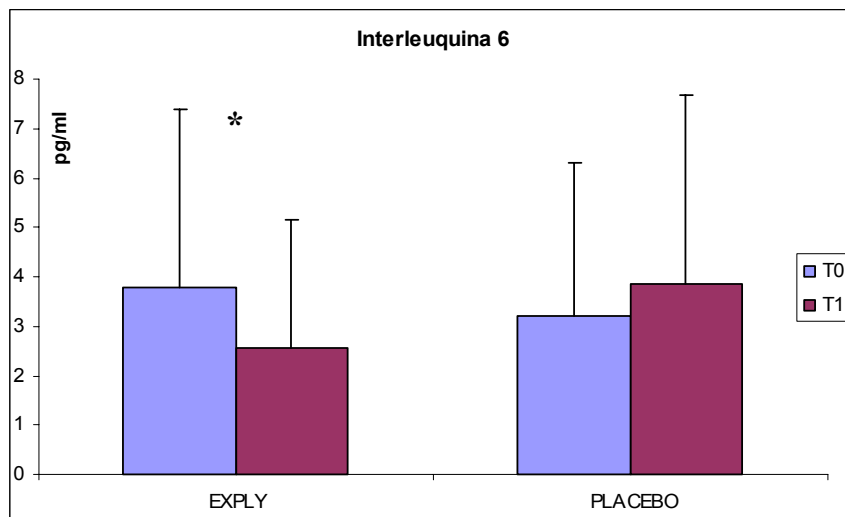


Figura 24. Comparación intragrupo de medias de IL-6 en pre y postest. *: $p < 0.05$.

Se analizaron perfiles de citoquinas, evaluándose la IL-6, y el TNF-rsII. En la figura 24 se muestran los valores promedios de IL-6 en ambos grupos y se comparan los valores obtenidos en pretest y postest, observándose una disminución significativa de los niveles plasmáticos en el grupo EXPLY ($p < 0.04$), mientras que en el grupo placebo se aprecia un aumento de dichos niveles tras el protocolo de entrenamiento. Sin embargo, este aumento no muestra diferencias estadísticas significativas.

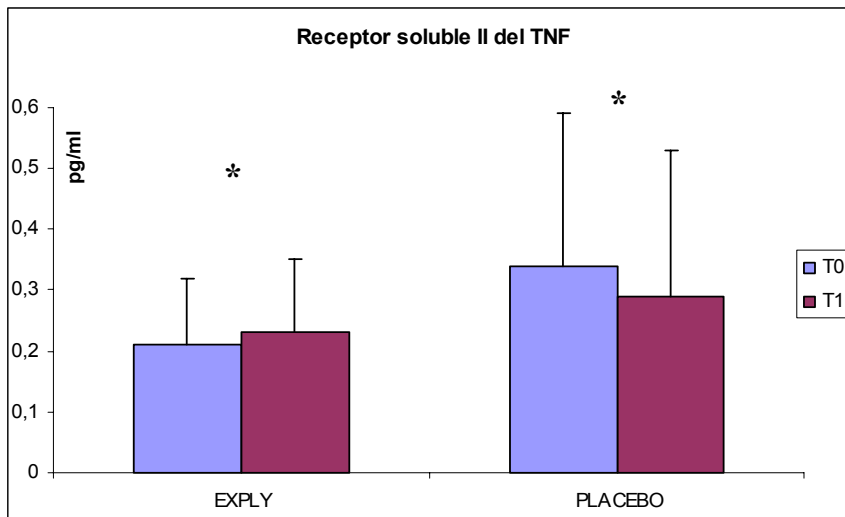


Figura 25. Comparación intragrupo de medias de TNFrsII en pre y postest.
*: $p < 0.05$.

significativa ($p < 0.04$), mientras que en el grupo EXPLY encontramos un aumento significativo de sus niveles plasmáticos tras la realización de la ergometría ($p < 0.04$).

► Variables relacionadas con el estrés oxidativo

La tendencia de los antioxidantes analizados en el grupo EXPLY es la de mantener sus niveles plasmáticos, como ocurre con el alfa-tocoferol: 4.24 ± 1.9 U.I. versus 4.03 ± 1.7 U.I.,

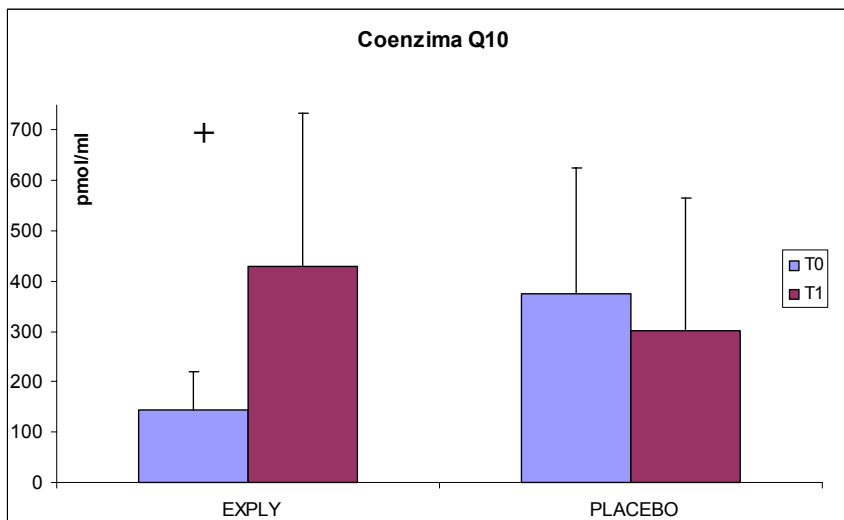


Figura 26. Comparación intragrupo de medias de CoQ₁₀ en pre y postest.
+: Indicio de significación ($p = 0.08$).

En la figura 25 se muestra la comparación de medias pre y postest en ambos grupos del TNFrsII. Se puede apreciar cómo en el grupo placebo disminuyen los valores de esta citoquina antiinflamatoria de forma estadísticamente

e incluso aumentar su concentración, como se aprecia en la figura 26, al observar los valores obtenidos por el CoQ₁₀: 144.27 ± 76.08 pmol/ml versus 429.19 ± 305.7 pmol/ml, mostrando indicios de significación estadística ($p = 0.08$).

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En los últimos años se ha profundizado cada vez más en el estudio de la actividad física, tanto en los efectos saludables de su práctica habitual como en la relación que su ausencia mantiene con el desarrollo, mantenimiento y agravamiento de diversas enfermedades crónicas relacionadas con el sedentarismo (28)(38)(41)(42).

Sin embargo, también existen considerables evidencias de que durante su práctica, aumenta la producción de RL (21) que, cuando es excesiva, puede producir daño oxidativo en la mayoría de los tejidos, incluidos el músculo esquelético, el hígado, la sangre, el cerebro, el músculo cardíaco y otras estructuras (23)(24)(25)(26)(27). Este proceso es definido como estrés oxidativo (17) y se caracteriza por la producción de RL derivados del oxígeno que superan nuestros mecanismos de defensa antioxidante endógena (19).

Una situación de estrés oxidativo que merece especial atención es la realización de ejercicio intenso, ya que durante el mismo del 5 al 10% de O₂ que respiran las mitocondrias no se oxida completamente a H₂O sino que lo hace monovalentemente a O₂⁻ (91). Esta molécula es muy reactiva e impredecible la diana sobre la que actúa, lo que hace que la generación continuada de la misma, reduzca la capacidad mitocondrial de obtener energía (depleción de ubiquinona 10 o CoQ₁₀) y el estado redox de la célula (depleción de glutathion reducido y alfa-tocoferol) (92).

Ambos procesos son responsables a corto y medio plazo de procesos inflamatorios, de numerosas lesiones y de sobrecargas musculares, mientras que a largo plazo acelera los procesos de envejecimiento muscular por un incremento paulatino de mutaciones y deleciones del propio ADN mitocondrial (55)(105).

Con estos antecedentes, el objetivo principal de este estudio fue el de evaluar el efecto del EXPLY (*Phlebodium decumanum*) como posible suplemento nutricional para ejercer una actividad de regulación en los niveles de citoquinas antiinflamatorias-proinflamatorias, en el rendimiento de ciclistas y en la reducción de los riesgos debidos al ejercicio prolongado.

6.1. COMPORTAMIENTO OBSERVADO SOBRE EL RENDIMIENTO

El rendimiento máximo de un ciclista depende en gran medida de un programa de entrenamiento bien diseñado, previsto para optimizar la producción energética metabólica. Las competiciones de los ciclistas se caracterizan a menudo por etapas diarias, con elevados gastos energéticos, de 1 a 3 semanas de duración, que conducen a la fatiga y a una sobrecarga excesiva muscular, factores de riesgo principales que inducen al síndrome de sobreentrenamiento (120)(123).

Los suplementos nutricionales, demandados como antioxidantes, se han utilizado tradicionalmente para prevenir o para contrarrestar la fatiga muscular y el sobreentrenamiento (121)(304)(305). Sin embargo, no hay datos disponibles en la prevención o en la inversión de la disfunción inmunológica como la causa principal que contribuye al desarrollo de esta disfunción fisiológica.

Con este propósito, el presente estudio se realizó sobre una muestra de ciclistas semiprofesionales, evaluando así el efecto del EXPLY, como posible suplemento nutricional para ejercer una actividad de regulación en los niveles de citoquinas antiinflamatorias-proinflamatorias, en el rendimiento de ciclistas y en la reducción de los riesgos debidos al ejercicio prolongado.

El ejercicio elegido puede ser uno de los más indicados, ya que el cicloergómetro permite estandarizar, reproducir y controlar todas las variables intervinientes implícitas en un programa físico, así como la determinación exacta de la intensidad del esfuerzo y el gasto energético solicitado, ya que el estrés oxidativo inducido por el ejercicio depende de las variables implicadas en el propio entrenamiento físico.

Tras este tipo de sollicitaciones físicas aparece una constante, las alteraciones del sistema inmunológico, que condicionan la respuesta del organismo ante las demandas de un ejercicio físico agudo, pudiendo llevar a estados de inmunosupresión (425).

Sin embargo, los resultados de este estudio apuntan hacia un efecto beneficioso en el rendimiento de los ciclistas suplementados con EXPLY, respecto al grupo placebo, confirmando las hipótesis planteadas en diversos estudios en donde se utiliza PD (118)(426).

Una vez analizadas las variables sometidas a estudio, encontramos que la potencia máxima desarrollada (expresada como wattios máximos en la prueba ergométrica), la producción máxima de lactato y el cociente respiratorio máximo aumentaron significativamente en el grupo EXPLY ($p=0.0005$), mientras que se observó a 250 W una disminución significativa de la frecuencia cardíaca en dicho grupo ($p<0.004$), no detectada en el grupo placebo. Por lo tanto, los ciclistas que suplementaron su dieta con EXPLY podían entrenar más y con un rendimiento energético mejor. Es decir, este estudio con un programa de entrenamiento de 4 semanas de duración no fue lo bastante intenso por sí mismo para mejorar la capacidad de trabajo máxima en el grupo del placebo, pero sí en el grupo EXPLY.

Al analizar la respuesta cardíaca encontramos diferencias entre el grupo experimental y el grupo placebo. Teniendo en cuenta que todos los sujetos del estudio no presentaban diferencias significativas al inicio del estudio, en cuanto a masa corporal y frecuencia cardíaca, estas diferencias halladas en los sujetos suplementados con EXPLY apuntan hacia que el corazón trabaja de forma más eficiente, teniendo en cuenta que estos sujetos son capaces de mejorar su capacidad máxima de potencia, manteniendo los mismos niveles de VO_{2max} , junto a un descenso de la FC submáxima y de recuperación en el minuto 1, permaneciendo más o menos estable la FC máxima.

Estudios recientes parecen demostrar que existen diferencias en el llenado diastólico, dependiendo en gran parte del volumen de sangre, el cual es más elevado en sujetos entrenados (427). En nuestro caso, parece ser que el grupo EXPLY ha sido capaz de utilizar de forma más eficiente todos los parámetros de contractilidad y de llenado y vaciado ventricular. Estos mejores índices de función ventricular pueden estar asociados a una mejor tolerancia del músculo cardíaco y a un correcto aporte de O_2 al miocardio (428). No obstante, se han realizado numerosos estudios con resultados controvertidos sobre esta cuestión (429)(430)(431).

En lo referido al $VO_{2\text{máx}}$, existen estudios que concluyen que su capacidad está limitada por el tamaño de la masa mitocondrial (432). En nuestro caso, no se aprecian modificaciones significativas en esta capacidad en ninguno de los dos grupos estudiados (placebo y EXPLY) después del programa de entrenamiento, aunque hubo una tendencia a disminuir el $VO_{2\text{máx}}$ en el grupo placebo, aún cuando sus watos máximos fueron más altos. Sin embargo, el grupo EXPLY mantuvo muy similar su $VO_{2\text{máx}}$, aumentando significativamente sus watos totales. En definitiva, podríamos decir que la maquinaria aeróbica celular, es decir, la capacidad oxidativa de la masa mitocondrial, en cuanto al aporte y/o la utilización de O_2 como factor limitante de la potencia aeróbica, es más eficiente en el grupo que consumió EXPLY.

La determinación de la lactatemia máxima de esfuerzo puede resultar de interés en la valoración de la respuesta del entrenamiento, en este sentido, constituye también un parámetro a considerar para valorar el rendimiento físico, aunque el lactato debe ser juzgado con cierta prudencia, aconsejándose al interpretar los resultados cierta cautela, tal y como señalan diversos estudios. Sin embargo, un incremento en la lactatemia máxima debe ser juzgado como sugestivo de una mejora de la capacidad y tal vez de la potencia anaeróbica láctica, tal y como podemos comprobar al comparar los resultados obtenidos en el grupo EXPLY entre el pretest y el postest con diferencias estadísticas significativas ($p < 0.0005$) y con una tendencia cercana a la significación en el grupo placebo ($p < 0.06$). A tenor de los resultados obtenidos, parece ser que el grupo EXPLY presenta una mayor tolerancia al ejercicio y a la fatiga, siendo capaz de utilizar mejor sus fuentes aeróbicas a altas intensidades, aumentando, en definitiva, su rendimiento energético y su capacidad de resistencia.

En cualquier caso y a la vista de los resultados obtenidos en esta investigación, lo que parece incuestionable es que con el entrenamiento físico continuado y regular se producen mejoras en el rendimiento, demostrando que la planificación y prescripción del ejercicio han sido las adecuadas. De hecho, los resultados obtenidos en ambos grupos así lo confirman. Sin embargo, podemos verificar mejoras con tendencia a la significación estadística en el grupo placebo ($p = 0.06-0.07$), frente a mejoras estadísticamente significativas en el grupo EXPLY al realizar las comparaciones intragrupo, mostrando mejoras significativas del rendimiento físico tanto a nivel máximo (watos, lactato y cociente respiratorio máximos en cicloergómetro) como submáximo (reducción de la frecuencia cardiaca a nivel submáximo: 250 W).

Al comparar los porcentajes de mejora intergrupo, en general, las mejoras sobre el rendimiento son de mayor magnitud en el grupo EXPLY. Los resultados en las variables de rendimiento refuerzan los resultados que hemos obtenido en el resto de variables y viceversa. Como expondremos más adelante, el grupo que no fue suplementado en la dieta con EXPLY, a pesar de mejorar con el entrenamiento, no obtiene resultados tan evidentes como los del grupo EXPLY.

El uso del EXPLY en el posible tratamiento de la fatiga o del SEE y de los efectos negativos derivados del mismo, parece contribuir a que los deportistas que lo consumen sean capaces de mantener un nivel de esfuerzo alto durante más tiempo, sin que además aparezcan las alteraciones del rendimiento causadas por la instauración de la fatiga. En definitiva, tiene un claro efecto ergogénico que potencia los efectos del entrenamiento físico, tal y como apuntan diferentes investigaciones realizadas con PD (433)(434).

6.2. COMPORTAMIENTO OBSERVADO SOBRE LOS PROCESOS OXIDATIVOS E INFLAMATORIOS

6.2.1. COMPORTAMIENTO DE LOS ANTIOXIDANTES

Existen numerosas investigaciones científicas que demuestran que como consecuencia de la realización de ejercicio físico, se puede producir daño oxidativo en la mayoría de los tejidos y otras estructuras (104)(105). Este daño se produce por un aumento desmesurado del metabolismo aeróbico, y por tanto del consumo de oxígeno, que incrementa la producción de RL, provocando un desequilibrio entre la producción de ROS y las defensas antioxidantes, causando el denominado estrés oxidativo (453)(454).

Por otro lado, se puede sugerir que dosis suplementarias de antioxidantes serían lo más deseable para actividades físicas intensas, bajo ciertas condiciones fisiológicas, buscando, en definitiva, darle al deportista un cierto margen de protección frente a los daños derivados de la realización de ejercicio físico intenso (369), aunque teniendo siempre en cuenta que si su utilización no es la adecuada, ni en su justa medida para cada individuo, la

suplementación con antioxidantes puede cumplir una función prooxidante (455)(456)(457)(458).

En este sentido, uno de los resultados más interesantes y significativos de esta investigación, ha sido la valoración de los niveles de los marcadores de la capacidad antioxidante. Se ha podido comprobar cómo las concentraciones plasmáticas de los antioxidantes analizados muestran cambios que, en algunos casos, han sido significativos al compararlos con el pretest.

En los antioxidantes estudiados, el grupo placebo parte de una situación inicial más favorable, mostrando concentraciones plasmáticas superiores en ambos antioxidantes, siendo estas diferencias estadísticamente significativas para el CoQ₁₀ ($p < 0.05$). Estos resultados cambiaron radicalmente en el posttest. El grupo de deportistas suplementado en la dieta con EXPLY, a pesar de partir de una situación inicial desfavorable en el pretest, en el posttest muestra un acusado aumento en las concentraciones de estos antioxidantes, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en el caso del alfa-tocoferol ($p < 0.05$), mostrando que la capacidad antioxidante es superior al finalizar el estudio en el grupo EXPLY.

Este hecho pone de manifiesto que el grupo que consumió EXPLY es capaz de mantener el estado redox celular tras sobrecargas repetitivas de ejercicio físico, inducido por un mantenimiento de la concentración de alfa-tocoferol como respuesta al estrés oxidativo provocado por el ejercicio físico extenuante, generando así menor cantidad de productos derivados de dicho estrés oxidativo, tal y como señalan diversos estudios (92)(459).

Pero, además de mantener altos los niveles plasmáticos del antioxidante endógeno por excelencia, el alfa-tocoferol, antioxidante muy importante por actuar como primera barrera defensiva contra los radicales lipofílicos, protegiendo así a las membranas celulares de las agresiones de los RL (460), también mantiene elevadas las concentraciones plasmáticas de uno de los componentes clave en el sistema de transporte de electrones mitocondrial, el CoQ₁₀, potente protector contra el estrés oxidativo causado por los radicales libres (461).

Así mismo, en estudios realizados con ratas de laboratorio sometidas a ejercicio físico extenuante, a las que se les dio un aporte de PD, se hallaron variaciones favorables en las concentraciones de oxidantes en el grupo de animales suplementados en la dieta con PD, cuando se analizaron los efectos del daño oxidativo y la disfunción inmunológica (16).

En nuestro caso, sin duda alguna ha habido un mayor estrés oxidativo en el grupo placebo, como también lo demuestra las diferencias halladas entre los dos grupos en otra de las variables analizadas, el CoQ₁₀, cuya concentración plasmática aumentó en el grupo EXPLY y disminuyó en el grupo placebo (aún cuando inicialmente dichos niveles eran significativamente más altos en dicho grupo). Así mismo, los niveles plasmáticos de alfa-tocoferol se mantuvieron también más elevados en el grupo EXPLY, mostrando un mayor desarrollo de las defensas oxidativas frente al aumento del estrés oxidativo, lo que protege la integridad y funcionalidad de la membrana mitocondrial, preservando así la producción de energía. Esta preservación de la producción de energía retrasa o evita los daños que conducen o desencadenan los procesos inflamatorios.

Estos hallazgos evidencian un claro efecto protector del EXPLY frente a las consecuencias derivadas del ejercicio físico, con una mayor funcionalidad mitocondrial y sobre todo la prevención de alteraciones celulares propias de los síndromes por estrés oxidativo. De hecho, en nuestro estudio se aprecia la resistencia de los linfocitos circulantes a dicho estrés, valorado a través del análisis Comet, cuando la dieta del organismo está suplementada con el rizoma del helecho.

Otra de las manifestaciones más significativas halladas en este estudio, por su trascendencia, fue la observación del daño del ADN mitocondrial del linfocito T. A pesar de no encontrarse diferencias estadísticas entre ambos grupos y partiendo de una situación desfavorable para el grupo EXPLY frente al grupo placebo, con valores iniciales superiores, la diferencia porcentual de estos dos grupos fue del 78.18% en el grupo placebo frente al 36.31% del grupo EXPLY ($p < 0.05$).

Este hallazgo encontrado es relevante e indica que hay un estrés oxidativo "silencioso", sin ninguna evidencia clínica perceptible, que puede ser inducido por el ejercicio aeróbico moderado y plenamente demostrado a intensidades más elevadas. Su justificación puede estar debida por la época del año en que se realizó el estudio (finales de año), en la cual el mayor frío y lluvia pudieron elevar el gasto energético, si bien, no hubo

diferencia entre los dos grupos, y los registros de todos los participantes mostraron haberse mantenido dentro de los niveles de ejercicio prescritos por el entrenador.

El EXPLY parece proteger el ADN mitocondrial del linfocito contra este daño oxidativo. Se pueden hacer observaciones similares con respecto a la eficacia oxidativa y a la protección contra el estrés oxidativo según lo deducido por los altos niveles hallados en el plasma de CoQ₁₀ y de alfa-tocoferol en el grupo EXPLY con respecto al grupo del placebo.

6.2.2. COMPORTAMIENTO FRENTE A LOS PROCESOS INFLAMATORIOS

La práctica de ejercicio físico a intensidades elevadas provoca daño tisular, inducido en gran medida a microtraumas repetitivos y al aumento en la producción de RL, como consecuencia del incremento del consumo de oxígeno, provocando un verdadero estado inflamatorio en los tejidos, de mayor o menor magnitud, dependiendo de las características e intensidad de dicho ejercicio (97)(383) desencadenando un aumento de producción de neutrófilos y de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α) (53)(55)(56)(57) tal y como se desprende de los datos obtenidos en biopsias musculares (111).

Este proceso inflamatorio atiende al siguiente modelo: inicialmente se observa un aumento en la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF α), mientras que durante la recuperación se registra la secreción de citoquinas antiinflamatorias (IL-1ra, TNF-rsII, IL-10) (97)(462).

Esta respuesta aguda a la actividad física está ampliamente documentada en la literatura, en donde se describe la relación existente entre el daño muscular, el aumento de dichas citoquinas y el mantenimiento de los procesos inflamatorios como base de la disfunción inmunológica inducida por el ejercicio intenso (232)(293).

Las citoquinas son proteínas, péptidos y/o glucoproteínas solubles de bajo peso molecular, segregadas normalmente por linfocitos y monocitos, que regulan la proliferación y diferenciación del sistema inmunológico (112). Se han descrito alrededor de 50 citoquinas, y se han clasificado de acuerdo con su actividad fisiológica básica: proinflamatoria,

antiviral, inmunoestimuladora, hematopoyética, antiinflamatoria o inmunoreguladora, etc. (463). No sólo actúan como mediadores de la comunicación entre las células inmunes, sino también entre otras células y órganos del cuerpo. Sus acciones a bajas concentraciones están muy relacionadas con otras moléculas solubles como algunas hormonas (464).

Además, las citoquinas realizan diversas funciones y a su vez, diversas citoquinas pueden compartir la misma función, por tanto, no actúan en solitario, sino que existe un complejo entramado de interacciones entre ellas, pudiendo actuar de forma sinergista o antagonista, induciendo o inhibiendo la producción de otras y regulando la expresión tanto de su propio receptor como de los de otras citoquinas (465). También poseen un importante efecto neuroinmunomodulador como se observa en la respuesta inflamatoria. De hecho, pueden actuar en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y provocar una inhibición de los ejes hipófisis-tiroideo e hipófisis-gonadal (65)(393).

Las diferentes investigaciones que existen sobre este tema sugieren que la respuesta inflamatoria promovida por el ejercicio de alta intensidad, está parcialmente equilibrado por la secreción de citoquinas antiinflamatorias. A pesar de esta respuesta, el resultado neto del ejercicio es una inflamación, tanto más evidente cuánto mayor es la intensidad del ejercicio (383), sirviendo la realización de ejercicio físico como modelo inflamatorio de investigación (97) dado que tras el ejercicio aparecen las respuestas inflamatorias clásicas, posiblemente muy relacionadas con el estrés oxidativo durante el ejercicio de alta intensidad.

Hay identificadas un gran número de citoquinas que regulan y ejercen su acción sobre numerosos procesos fisiológicos (67). En esta investigación se han evaluado dos citoquinas, una de ellas considerada como citoquina proinflamatoria, la IL-6 y la otra como citoquina antiinflamatoria, el TNF α .

Se ha propuesto el uso de inmunomoduladores en el manejo del sobreesfuerzo físico, dada la disfunción del sistema inmunológico que acompaña a este síndrome, caracterizado por un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias. Por ello, la utilización de un suplemento con propiedades reguladoras de dicha disfunción, como es el caso del EXPLY, podría estar indicado como una buena alternativa en la suplementación alimenticia de los deportistas sometidos a grandes volúmenes e intensidades de trabajo físico.

Diversos estudios evidencian que el aporte de PD parece tener claros efectos beneficiosos en el rendimiento por su acción sobre la fatiga, por lo que tendría un efecto ergogénico (433)(434). Además, se observa que el aporte de PD parece tener un efecto inmunomodulador sobre la disfunción inmune provocada por el ejercicio físico al apreciarse una mejoría de valores biomarcadores de la disfunción inmune (IL-6) y de la respuesta inflamatoria secundaria, minimizando fundamentalmente los estados de inflamación (118)(426).

Los estudios llevados a cabo en el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” de la Universidad Autónoma de Madrid con diversas formulaciones que incluían EXPLY, una fracción purificada, soluble en agua obtenida de las hojas del PD, han demostrado los efectos sobre la reversión de la caquexia, sugiriendo una acción correctiva sobre la disfunción inmunológica similar a la acción inmunomoduladora demostrada en los estudios experimentales *in vitro* (197), y similar a la disfunción inmune producida por la liberación de elevadas cantidades de citoquinas proinflamatorias como consecuencia del sobreesfuerzo físico.

La utilización del PD como inmunomodulador se remonta al año 1995 en Honduras, en donde el Departamento de Riesgos Poblacionales del Ministerio de Salud de Honduras, trató pequeños grupos de adultos enfermos de SIDA, recuperando el apetito, el peso y la calidad de vida de estos pacientes. Estos estudios preliminares constituyeron la base de un estudio doble ciego llevado a cabo en el Instituto del Tórax de Tegucigalpa con la colaboración de la Universidad de Miami, School of Medicine.

En este sentido, la acción inmunomoduladora de las formulaciones PD han demostrado que producen una acción reguladora sobre la liberación de citoquinas proinflamatorias, cuando los macrófagos son estimulados por LPS y IFT γ como consecuencia de un incremento de la liberación de receptores solubles que bloquean parcialmente la liberación de esta citoquina (404)(435).

En nuestro estudio, a tenor de los resultados obtenidos en las mediciones efectuadas en estas variables, se confirman las hipótesis que venimos desarrollando en esta investigación. Es decir, se constata un efecto protector e inmunomodulador del PD sobre la respuesta inmunológica, ya que los sujetos que suplementaron su dieta con EXPLY

mostraron una disminución en sus niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-6) y una mayor concentración de citoquinas antiinflamatorias (TNFr α).

La IL-6 está considerada como uno de los más importantes mediadores de la respuesta de fase aguda, la cual se activa ante situaciones de estrés como la actividad física intensa. El objetivo de esta reacción es prevenir nuevo daño muscular y activar los procesos reparadores (389). Existe un gran número de publicaciones que informan del importante aumento de esta citoquina tras la realización de un esfuerzo físico agudo, dependiendo la magnitud de la respuesta de la intensidad del ejercicio (436)(437)(439)(440)(417)(441)(442)(443)(444), pudiendo aumentar sus niveles séricos hasta cien veces respecto a niveles basales, inmediatamente después del ejercicio (425)(67).

En la línea de estas investigaciones se encuentran los valores hallados en nuestro estudio. El grupo placebo aumentó los niveles de la interleuquina proinflamatoria evaluada (IL-6), mientras que, a su vez, disminuyó de manera significativa ($p < 0.04$) los niveles de la interleuquina antiinflamatoria (TNFr α). Sin embargo, en el grupo que consumía EXPLY se obtuvieron resultados totalmente opuestos, es decir, se hallaron valores estadísticamente significativos ($p < 0.04$) en ambas variables, observándose una disminución de la IL-6 y un aumento del TNFr α .

No podemos olvidar, sin embargo, que las investigaciones citadas están referidas a respuestas inmediatas, o pocas horas después de aplicar el estímulo físico, mientras que nosotros recogimos las muestras 24 horas después de la ergometría y tras el periodo de entrenamiento físico. Sin embargo, aún así, hallamos niveles elevados de esta citoquina en el grupo placebo.

Diversas investigaciones sobre la IL-6 apuntan hacia que tras la realización de una actividad física aguda, el aumento de los niveles de esta citoquina es evidente, no obstante, también parece consensuado que esta respuesta es transitoria, recuperando sus valores de reposo poco tiempo después del cese del estímulo físico, en este sentido, encontramos un estudio en donde se evaluó la IL-6 en respuesta a un test de potencia aeróbica máxima en cicloergómetro, observándose un incremento moderado tras el ejercicio que reversionó a valores de reposo a los 20 minutos de la recuperación (443).

Otros estudios informan sobre la respuesta de la secreción de esta citoquina en sujetos que realizaron ejercicio físico durante tres horas entre el 60 y 65% del VO_{2max} , observándose un gran aumento de IL-6 al finalizar el ejercicio que se mantuvo elevado durante dos horas (444). Así mismo, también existen evidencias que demuestran que tras una actividad física de una hora de duración, a intensidad submáxima, aparecen aumentos significativos en plasma de IL-6, únicamente durante el ejercicio, cayendo los valores alcanzados tras dos horas (441). En esta línea, existen más evidencias científicas que corroboran hallazgos muy similares (445)(417)(438).

Sin embargo, a diferencia de lo mostrado en la mayoría de las publicaciones consultadas, encontramos en nuestra investigación que el grupo EXPLY sufrió una disminución entre el pretest y el posttest estadísticamente significativa ($p < 0.04$). Además, este hecho se corrobora al contrastar los porcentajes de cambio intergrupo antes y después del protocolo de investigación, donde obtenemos diferencias significativas ($p < 0.01$). De hecho, la tendencia es totalmente opuesta en uno y otro grupo, con un aumento en el grupo placebo y una notable disminución en el grupo EXPLY.

En un estudio similar con administración de PD en sujetos no entrenados sometidos a un programa de acondicionamiento físico de un mes, se pudo observar cómo, tras el tratamiento experimental, el grupo que ingería PD tenía valores inferiores y estadísticamente significativos en sus niveles de IL-6, respecto al grupo que realizando el mismo protocolo no era suplementado en la dieta con PD (118).

Otro hallazgo destacable y revelador de este estudio son los resultados obtenidos en la citoquina antiinflamatoria analizada, el TNFr α . Como se ha mencionado anteriormente, con el ejercicio agudo se desencadena una respuesta inflamatoria para proteger al organismo de posibles infecciones y del daño tisular, así como para promover los mecanismos reparadores.

Este proceso se realiza en dos fases, en un primer momento son atraídas las células efectoras de la respuesta inflamatoria a las zonas de tejido dañado, y posteriormente se destruye el tejido afectado mediante la infiltración de células que lo eliminan, cediendo así la inflamación y permitiendo la restauración estructural y el normal funcionamiento del tejido, siendo este proceso estrictamente regulado en el organismo (389).

Un papel determinante en este proceso lo realizan las citoquinas antiinflamatorias que, entre otras acciones, atenúan la inflamación restringiendo la producción de citoquinas proinflamatorias y estimulando a sus receptores solubles antagonistas y proteínas de fijación (446).

El ejercicio intenso induce un incremento de citoquinas proinflamatorias (TNF α e IL-6), a su vez, esta respuesta es equilibrada por la secreción de citoquinas inhibitoras (IL-1ra) y por los receptores solubles (TNFr s) (417), siendo eliminadas rápidamente de la circulación mediante un doble proceso en donde primero se inactivan mediante la unión a proteínas fijadoras o también por medio de receptores solubles, para posteriormente pasar a su eliminación vía renal y en menor grado a través de su metabolización en el hígado (447)(67).

Parece ampliamente aceptado que el ejercicio físico induce un claro e inmediato aumento de las citoquinas denominadas antiinflamatorias e inhibitoras, con una clara función de restringir la magnitud y duración de la respuesta inflamatoria al ejercicio.

En la literatura encontramos que lo más común es valorar los niveles de citoquinas inmediatamente después del estímulo generador de estrés, de esta manera, en el caso de las citoquinas antiinflamatorias se muestran aumentos durante o justo al finalizar el ejercicio, esperándose una recuperación de los niveles normales o incluso inferiores, a las pocas horas (437)(417)(438).

En nuestro estudio, al analizar el TNFr s II en el grupo placebo, encontramos que esta citoquina sufre un descenso significativo ($p < 0.04$) tras el periodo de entrenamiento. Sin embargo, el grupo experimental, a pesar de partir en una posición de desventaja frente al grupo placebo, muestra un aumento significativo de esta citoquina antiinflamatoria ($p < 0.04$). A la vista de los resultados, parece confirmarse el efecto modulador de la respuesta inmunológica del EXPLY, y por consiguiente la moderación en la respuesta antiinflamatoria mediada por las citoquinas, que se mantuvo incluso 24 horas después de la realización de la ergometría.

Además, si atendemos a las comparaciones intergrupos resultan diferencias significativas en el TNFr_sII, aumentando en el grupo EXPLY y disminuyendo en el grupo placebo ($p < 0.05$). Aunque existen evidencias sobre el propio efecto protector del ejercicio físico de tipo moderado (448), los episodios agudos de actividad física o de ejercicios físicos intensos repetidos se asocian a un incremento de la gravedad de ciertas infecciones víricas y parasitarias (449)(450).

Los efectos del EXPLY no son simplemente un aporte nutricional, sino que también tiene efectos reguladores de la respuesta inmunológica, tal y como se demuestran en estudios realizados en este sentido (435)(404), a su vez confirmados en otras investigaciones realizadas en esta misma línea, encontrando un efecto del PD amortiguador frente al daño muscular y al proceso inflamatorio inducido por el ejercicio (433)(434)(451)(426)(452).

Se puede deducir de este estudio que aunque el ejercicio aeróbico se recomienda para promover la salud, el ejercicio de larga duración, realizado diariamente, con un descanso inadecuado, puede inducir daños subclínicos en la producción energética, conduciendo a un riesgo creciente y uniforme de lesiones en el sistema esquelético y a una cierta clase de disfunción del miocardio descrita como "fatiga cardíaca" en ejercicios prolongados e intensos. En este sentido, la suplementación de la dieta con EXPLY podría contribuir a la prevención de dicho riesgo y redundar positivamente sobre la mejora del rendimiento físico.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El programa de entrenamiento físico realizado ha sido el adecuado por su eficacia. Ambos grupos han mejorado su rendimiento, demostrado por un descenso en la frecuencia cardíaca ante determinadas cargas, si bien, las mejoras han sido estadísticamente significativas en el grupo EXPLY, aunque el grupo control, que partía con mejores resultados, sigue presentando buenos niveles.

2. Aunque el ejercicio aeróbico está recomendado para la promoción general de la salud, nuestro estudio demuestra que un ejercicio en el límite del umbral aeróbico, con episodios interválicos por encima de dicho umbral, ya sea por un aumento de la duración de las sesiones de entrenamiento como por la modulación del tiempo y la calidad del periodo de recuperación, pueden incidir en el aumento del estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria de este tipo de ejercicio.

3. Las respuestas oxidativas e inflamatorias determinadas en los deportistas de nuestro estudio no provocan manifestaciones clínicas, aunque sí cambios en los parámetros bioquímicos, por lo que existe un proceso subclínico que puede aumentar el riesgo de lesiones del aparato locomotor y cardiocirculatorio debido a la escasez y carestía de los medios que podrían evaluar con precisión dicha situación.

4. La suplementación con PD ayuda a prevenir los riesgos oxidativos e inflamatorios ligados al ejercicio de larga duración, al regular las respuestas antiinflamatorias y antioxidantes. En este sentido, las acciones y efectos promovidos por el PD protegiendo frente a algunos de los riesgos ligados al ejercicio de alta intensidad, tanto a nivel aeróbico como anaeróbico, lo convierten en un buen ejemplo de lo que debería ser un suplemento nutricional ideal para conseguir efectos positivos, aún en condiciones relativamente adversas.

5. La acción protectora del PD ha repercutido positivamente sobre la mejora del rendimiento físico de los deportistas de nuestro estudio, como lo demuestran las variables físicas estudiadas (potencia desarrollada, lactatemia y frecuencia cardíaca).

CAPÍTULO 8

PERSPECTIVAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

8. PERSPECTIVAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Para mejorar las alternativas de protección frente a los riesgos del ejercicio de alta intensidad, son necesarios más estudios que profundicen en la fisiopatología y en la identificación de las variables que identifiquen más precozmente el sobreesfuerzo, así como en los medios (incluyendo los nutricionales) que pueden ayudar a la asimilación del entrenamiento y a la prevención de los riesgos ligados a este tipo de ejercicio.

En este sentido, y a tenor de la importancia que ha tomado en estos últimos años el ámbito de las Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, tanto en el terreno del rendimiento como de la salud, tal y como se desprende del gran número de publicaciones científicas existentes sobre los procesos oxidativos e inflamatorios, resultaría interesante la realización de nuevos estudios sobre los efectos del aporte de este tipo de sustancia sobre el organismo en diferentes disciplinas deportivas.

Nuestra intención con este trabajo ha sido la de humildemente intentar ayudar a avanzar en esta interesante y apasionante línea de investigación.

CAPÍTULO 9

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sagan C. Cosmos. Barcelona: Planeta, 1980.
2. Lewin R. Evolutionary theory under fire. *Science* 1980;210:883-884.
3. El planeta milagroso. El origen del oxígeno [videocassette]. España: RTVE-NHK; 1990.
4. Vidal G. Oldest eukaryotic cell. *Sc Am* 1981;250:806-807.
5. How to build o human. Forever young Lethbridge [videocassette]. Gran Bretaña: BBC/TLC; 2002.
6. Weiner JS. Man`s Natural History Weidenfeld and Nicolsen. *Sc Am* 1971;240:56-58.
7. Washbirn SL. The evolution of man. *Sc Am* 1978;239:146-147.
8. Ingelmark BE., Kholn R. A study of variation in the thickness of articular cartilage in association with rest and periodical load, *Uppsala Lakareforening Forhadlinger* 1948;53:61-68.
9. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL. Physical activity and physical fitness as determinants of health and longevity. A: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, Sutton JR, McPherson BD. Exercise, fitness, and health: a consensus of current knowledge. Champaign Ill (USA): Human Kinetics Books; 1990.
10. Fridovich I. Superoxide dismutase: an adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem* 1989;264:7761-7764.
11. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. New York: Academic Press, 1991.
12. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1992;186:1-85.
13. Noble BJ, Borg GAV, Cafarelli E, Robertson RJ, Pandolf KB. Symposium on recent advances in the estudy and clinical use of perceived exertion. *Medicine and Science* 1997;14:376-411.

14. Macintyre DL, Sorichter S, Mair J, Berg A, Mc Kenzie DC. Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans. *Eur J App Physiol* 2001;84:180-186.
15. Akova B, Surmen-Gur E, Gur H, Dirican M, Sarandole E, Kucukoglus S. Exercise induced oxidative stress and muscle performance in healthy women role of vitamin E *J Appl Physiol* 2001;84:141-147.
16. Molina E. Efectos del Phlebodium decumanum en el estrés oxidativo y la disfunción inmunológica provocada por el ejercicio físico extenuante. Universidad de Granada. Escuela Universitaria de enfermería, 2002. Tesis Doctoral.
17. Bejma J, Ramirez P, Ji LL. Free radical and oxidative stress with ageing and exercise: differential effects in the myocardium and liver. *Acta Physiol Scand* 2000;169:343-351.
18. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 1993;57(S):715S-722S.
19. Forster RE, Estabrook RW. Is oxygen an essential nutrient? *Annu Rev Nutr* 1993;13:383-403.
20. Novelli GP, Bracciotti G, Falini S. Spin-trappers and vitamin E prolong endurance to muscle fatigue in mice. *Free Rad Biol Med* 1989;8:9-13.
21. Aw TY, Andersson BS, Kennedy FG, Jones DP. Intracellular O₂ supply to support mitochondrial generation of hydrogen peroxide: General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J* 1986;134:707-716.
22. Salminen A, Vihko V. Endurance training reduces the susceptibility of mouse skeletal muscle to lipid peroxidation in vitro. *Acta Physiol Scand* 1983;117:109-113.
23. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:225-231.
24. Demopoulos HB, Santomier JP, Seligman ML, Pietnigro DD, Hogn PI. Free radical pathology: Rationale and toxicology of antioxidants and other supplements in sports medicine and exercise science. A: Katch FI. Sport, Health, and Nutrition. Champaign Ill (USA): Human Kinetics Books; 1984.

25. Jenkins RR. Free radicals chemistry: Relationship to exercise. *Sports Med* 1988;5:156-170.
26. Williams MH. Vitamin supplementation and athletic performance. *Int J Vitam Nutr Res* 1989;30:163-191.
27. Sjodin B, Hellsten Y, Apple FS. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med* 1990;10:236-254.
28. Varo JJ, Martínez JA, Martínez-González MA. Beneficios de la actividad física y riesgos del sedentarismo. *Med Clin* 2003;121:665-672.
29. Hickson RC. Reduced training duration effects on aerobic power, endurance, and cardiac growth. *J Appl Physiol* 1992;53:225-228
30. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol* 1994;56:831-835.
31. Kiessling K. Effects of physical training on ultrastructural features in human skeletal muscle. Nueva York: Plenum Press, 1991.
32. Pattengale PK, Holloszy JO. Augmentation of skeletal muscle myoglobin by programs of treadmill running. *Am J Physiol* 1987;36:783-787.
33. Donovan CM, Brooks GA. Endurance training affects lactate clearance, not lactate production. *Am J Physiol* 1993;244:83-89.
34. Gollnick P, Hermansen L. Biochemical adaptation to exercise: anaerobic metabolism. Nueva York: Academic Press, 1983.
35. Thorstensson A. Effect of strength training on enzyme activities and fiber characteristics in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1992; 96:392-395.
36. Gollnick O. Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained men. *J Appl Physiol* 1983;33:312-315.
37. Larsen A, Aarsland T, Kristiansen M, Haugland A. Assessing the effect of exercise training men with heart failure. Comparison of maximal, submaximal and endurance exercise protocols. *Eur Heart J* 2001;22:684-692.

38. Boghossian S, Alliot J. A moderate swimming exercise regularly performed throughout the life induces age and sex-related modification in adaptive macronutrients choice. *Mech Ageing Dev* 2000;120:95-109.
- 39 Terramot S. Theoretical basis for usefulness in COPD patients. *Chest* 1998;114:942-943.
40. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. Filadelfia: Lea & Febiger; 1999.
41. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. Filadelfia: Lea & Febiger; 2000.
42. Howell J. The 1996 surgeon general's Report on Physical Activity and Health. *Nurse Pract Forum* 1996;7:104-107.
43. Scheuer J. Effects of physical training on myocardial vascularity and perfusion. *Circulation* 1992;66:491-495.
44. Froelicker VF. The hemodynamic effects of physical conditioning in healthy young men and middle-aged individuals, and in coronary heart disease. New York: Academic Press, 1986.
45. Alvarez M, Córdova A. Bases estructurales del sistema inmunológico y su implicación con la fatiga. A: Córdova A. La fatiga muscular en el rendimiento deportivo. Madrid: Síntesis; 1997.
46. Straus SE, Komarof AL, Wedner HJ. Chronic fatigue syndrome: Point and Counterpoint. *The J Infect Dis* 1994;170:1-6.
47. Pedersen BK. Exercise immunology. Austin: RG Landers; 1997.
48. Córdova A. Sobreentrenamiento. A: Córdova, A. La fatiga muscular en el rendimiento deportivo. Madrid: Síntesis; 1997.
49. Higginbotham MB, Morris KC. Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1993;61:955-959.

50. Lakka TA, Laukkanen, JA, Rauramaa R, Salonen R. Cardiorespiratory fitness and progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Ann Intern Med* 2001;134:12-20.
51. Birrer RB. Physical activity in the prevention and management of cardiovascular disease. *World Rev Nutr Diet* 1997;28:191-209.
52. Perry JD. Exercise, injury and chronic inflammatory lesions. *Br Med Bull* 1992;48:668-682.
53. De Teresa C. Modificación del perfil de riesgo cardiovascular mediante el ejercicio físico. *Revista de Educación Médica Continuada en Riesgo Cardiovascular* 1999;8:8-11.
54. Rotne H. Very late reaction to allergen-specific immunotherapy caused by physical exercise. *Allergy* 2000;55:194-150.
55. Leeuwenburg C, Fiebig R, Chndwaney R, Ji LL. Aging and exercise training in skeletal muscle: responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. *Am J Physiol* 1994;267:439-445.
56. Koning D, Gratthwohl D, Weinstock C, Northoff H, Berg A. Upper respiratory tract infection in athletes influence of lifestyle, type of sport, training effort, and immunostimulant intake. *Int J Sport Med* 2000;21:294-301.
57. Macintyre DL, Sorichter S, Mair J, Berg A, Mc Kenzie DC. Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans. *Eur J App Physiol* 2001;84:180-186.
58. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Heckel F. Exercise-induced immunomodulation Possible role of neuroendocrine and metabolic factors. *Int J Sports Med* 1997;18:2-7.
59. Venkatraman JT, Pendergast D. Effects of level of dietary fat intake and endurance exercise on plasma cytokines in runners. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1198-1204.
60. Smith LL, Anwar A, Fragen M, Rananto C, Johnson R, Holbert D. Cytokines and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:61-67.

61. Rohde T, MacLean DA, Richter EA, Kiens B, Pedersen BK. Prolonged submaximal eccentric exercise is associated with increased levels of plasma IL-6. *Am J Physiol* 1997;273:85-91.
62. Muller U, Engelmann H. Cardiodepression by tumor necrosis factor-alpha. *Eur Cytokines Netw* 1998;9:689-691.
63. Rost R. Athletics and the heart. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc; 1986.
64. Mazzeo RS The influence of exercise and aging on immune function. *Med Sci Sports Exerc* 1994;5:586-692.
65. Reighlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *New Engl J Med* 1993;329:1246-53.
66. Schneiderman N, Klimas N, Fletcher MA. Exercise and psychoneuroimmunology. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:182-90
67. Córdova A, Alvarez M. Inmunidad en el deporte. Madrid: Gymnos; 2001.
68. Somani SM, Arroyo CM. Exercise training generates ascorbate free radical in rat heart. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995;38:323-329.
69. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:225-231.
70. Sen CK, Rankinen T, Vaisanen S., Rauramaa R. Oxidative stress after human exercise. *J Appl Physiol* 1994;76:2570-2577.
71. Reid MB. Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:371-376.
72. Sánchez ML, Martín T, Mateos F, García-Salgado MJ, Pérez JL. Radicales libres de oxígeno y células del sistema mononuclear fagocítico. *Inflamación* 1993;4:166-175.
73. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978;201:875-880.
74. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. New York: Oxford University Press; 1989.

75. Müller F, Rollag H, Froland SS. Reduced oxidative burst responses in monocytes and monocytes-derived macrophages from infected subjects. *Clin Exp Immunol* 1990;82:10-15.
76. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. *Laboratory Investigation* 1992;47:412-420.
27. Sjodin B, Hellsten Y, Apple FS. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med* 1990;10:236-254.
77. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:283-282
78. Astrand PO, Rodhal K. *Textbook of work physiology*. New York: McGraw Hill; 1986.
79. Keul J, Doll E, Koppler D. *Energy metabolism of human muscle*. Basel S. Karger 1972; 324-326.
80. Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Measurement of free radical generation in the post-ischemic heart. A: Gerutti et al. *Oxy-radicals in molecular biology and pathology*. New York: Liss AR Inc.; 1988
81. Rao PS, Cohen MV, Mueller HS. Production of free radicals and lipid peroxides in early experimental myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1988;15:713-716.
82. Backer JE, Felix CC, Olinger GN, Kalyanaraman B. Myocardial ischemia and reperfusion: direct evidence for free radical generation by electron spin resonance spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:2786-2789.
83. Jackson MJ, Edwards RHT, Symons MCR. Electron spin resonance studies of intact mammalian skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 1985;847:185-190.
84. Kanter MM, Nolte LA, Holloszy JO. Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest postexercise. *J Appl Physiol* 1993;74:965-969.
85. Oh-ishi S, Kizaki T, Ookawara T, Sakurai T, Izawa T, Nagata N, Ohno H. Endurance training improves the resistance of rat diaphragm to exercise-induced oxidative stress. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1579-1585.

86. Davies KJA, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;107:1198-1205.
87. Downey JM. Free radical and their involvement during longterm myocardial ischemia and reperfusion. *Anny Rev Physiol* 1990;52:487-504.
88. Leaf DA, Kleinman MT, Hamilton M, Deitrick RW. The exercise-induced oxidative stress paradox the effects of physical exercise training. *Am J Med Sci* 1999;317:295-300.
89. Singh VN. A current perspective of nutrition and exercise. *J Nutr* 1992;122:760-765.
90. Jewett SL, Eddy LJ, Hochstein P. Is the antioxidation of catecholamines involved in ischemia-reperfusion injury? *Free Radical Bio Med* 1989;6:185-188.
91. Littarru GP, Battino M. Natural antioxidants and sports medicine. *Int. J. Sports Cardiol* 1994;2:127-130.
92. Huertas JR. Informe de Experto Phlebodium Decumanum. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada; 2000.
93. Reighlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *New Engl J Med* 1993;329:1246-1253.
94. Turrens J. Fuentes intracelulares de especies oxidantes en condiciones normales y patológicas. *Rev Antioxidantes* 1999;34:234-237.
95. Jaeschke H, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ. Superoxide generation by neutrophils and kupffer cells during in vivo reperfusion after hepatic ischemia in rats. *J Leukocyte Biol* 1995;52:377-382.
96. Córdova A, Alvarez-Mon M. El sistema inmunológico: Importancia de los inmunomoduladores en la recuperación del deportista. *Archivos de Medicina del Deporte* 1999;70:155-156.
97. Palombo JD, Blackburn GL, Forse RA. Endothelial cell factors and response to injury. *Surgery* 1991;173:505-519.

98. Koo H, Tao G, Inoue M, Guth PH, Kaplowitz N. Contribution of no-reflow phenomenon to hepatic injury after ischemia-reperfusion: evidence for a role for superoxide anion. *Hepatology* 1995;15:507-514.
99. Arters BH. Effect of resistance exercise on free radical production. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:67-72.
100. Piñero A, Ramirez P, Chávez R, Marín JM, Canteras M, Parrilla P. Evaluación de la microcirculación hepática y la lesión por reperfusión en un modelo experimental de hepatectomía parcial. *Cir Esp* 1998;64:412-415.
101. Díaz J, Serrano E, Acosta F, Carbonell L. Lipoperoxides kit evaluated for measuring lipoperoxides in biological samples: reference intervals for human plasma. *Clinical Biochemistry* 1998;31:277-279.
102. Peralta C, Hotter G, Closa D, Gelpi E, Bulbena O, Roselló-Catafau J. Protective effects of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion in the rat: role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology* 1997;25:934-937.
103. Risby TH, Maley W, Scott RPW, Bulkley GB, Kazui M, Sehnert SS. Evidence for free radical-mediated lipid peroxidation at reperfusion of human orthotopic liver transplants. *Surgery* 1994;115:94-101.
104. Díez J, Fortuño MA, González A, Ravassa S. Apoptosis y enfermedades cardiovasculares. Unidad de Fisiopatología Vascular. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra, 1999;23:47-48.
105. Sies H. Strategies of antioxidants defense. *Eur J Biochem* 1993;215:213-219.
106. Pereira B, Costa Rosa LF, Safi DA, Medeiros MH, Curi R, Bechara EJ. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in muscle and lymphoid organs of sedentary and exercise-trained rats. *Physiol Behav* 1994;56:1095-1099.
107. Quiles JL. Estudio comparativo de aceite de oliva y girasol sobre la peroxidación lipídica en ratas sometidas a ejercicio físico. Universidad de Granada. Facultad de Farmacia, 1995. Tesis Doctoral.

108. Beyer RE. An analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant. *Biochem Cell Biol* 1992;70:390-403.
109. Groussard C, Morel I, Chevanne M, Monnier M, Cillard J, Delamarche A. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study. *J Appl Physiol* 2000;89:169-175.
110. Strauss SE, Komarof AL, Wedner HJ. Chronic fatigue syndrome: Point and counterpoint. *The J Infect Dis* 1994;170:1-6.
111. Córdova A, Montserrat S, Villa G, Reyes E, Alvarez-Mon M. Increased serum levels IL-6 and TNF α , soluble receptors I and II in professional cyclists: modulatory effects of AM3 (Immunoferon®). *J Sports Sci* (in press).
112. Sigal LH, Ron Y. Immunology and inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences. New York: McGraw-Hill; 1994.
113. Weinroth SE. Wasting syndrome in AID: Pathophysiologic mechanisms and therapeutic approaches. *Infect. Agents Dis* 1995;4:6-78.
114. Kelly P. Systemic immune activation as a potential determinant of wasting in Zambians with HIV-related diarrhoeas. *Q J M* 1996;89:831-836.
115. Elliott P. Cancer cachexia: a preclinical and clinical review. *Drug and Market Development* 1998;9:26-28.
116. Kesavan S. *Current Opinion in Cardiology*. Cardiology 1997;12:218-220.
117. Scherrer J. *La fatiga*. Barcelona: Paidotribo; 1991.
118. González J.A. Efectos del BK-4 (*Phlebodium decumanum*) sobre la fatiga muscular y el rendimiento físico-deportivo en adultos jóvenes sometidos a un programa de acondicionamiento físico general. Universidad de Granada. Escuela Universitaria de Enfermería. Tesis Doctoral. 2003.
119. Halson SL, Jeukendrup AE. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. *Sports Med* 2004;34:967-981.

120. Barbany JR. Fundamentos de fisiología del ejercicio y del entrenamiento. Barcelona: Barcanova; 1990.
121. García Manso JM. Alto rendimiento. La adaptación y la excelencia deportiva. Madrid: Gymnos; 1999.
122. Legido JC. Fatiga y entrenamiento. III Jornadas Nacionales de Medicina en Atletismo. Pamplona: ANAMEDE 1986;109-120.
123. Urhausen A, Kindermann W. Diagnosis of overtraining: what tools do we have? Sports Med 2002;32 :95-102.
124. Bougard P. Fatigue et les états asthéniques. Paris: Doin Editeurs; 1989.
125. Halson SL, Bridge MW, Meeusen R. Time course of performance changes and fatigue markers during intensified training in trained cyclists. J Appl Physiol 2002;93:947-956.
126. Asmussen E. Muscle fatigue. Med. Sci Sports 1979;11:313-321.
127. Edwards R. Human muscle function and fatigue. A: Porter R, Whelan J. Muscle fatigue: Physiological Mechanisms. London: Pitman Medical; 1981
128. Vollestad N, Sejersted OM. Biochemical correlates of fatigue. Eur J Appl Physiol 1988;57:336-347.
129. Lakier L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? Med Sci Sports Exerc 2000;2:317-331.
130. García JM, Navarro M, Ruíz JA. Bases teóricas del entrenamiento deportivo. Principios y aplicaciones. Gymnos: Madrid; 1996.
131. López JA, Dorado C. Fatiga, dolor muscular tardío y sobreentrenamiento. A: López J, Fernández A. Fisiología del ejercicio. Madrid: Médica Panamericana; 2006.
132. Moussavi RS. Nonmetabolic fatigue in exercising human muscle. Neurology 1989;39:1222-1226.
133. Faulkner JA. Fatigue of skeletal muscle fibers. Prog Clin Biol Res. 1983;136:243-255.

134. Bigland-Ritchie B. Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. *Sports Medicine* 1987;7:125.
135. Gibson H, Edwards RHT. Muscular exercise and fatigue. *Sports Med* 1985;2:120.
136. Grimby L, Hannerz J, Hedman B. The fatigue and voluntary discharge properties of single motor units in man. *Journal Physiol Lond* 1981;361:545-554.
137. Green HJ. Neuromuscular aspects of fatigue. *Can Jour Sport Science* 1987; 12 Supl. 1:000S-000S
138. Allen DG, Westerblad H, Lee JA. Role of excitation-contraction coupling in muscle fatigue. *Sport medicine* 1992;13:116-126.
139. Edwards RHT. Interaction of chemical with electromechanical factors in human skeletal muscle fatigue. *Acta Physiol Scand* 1986; 128 Suppl. 556:146-155.
140. Coarasa A. Fatiga muscular como factor limitante del esfuerzo. *Archivos de Medicina del Deporte* 1994;44:331-344.
141. Córdova A, Alvarez-Mon M. Aspectos fisiopatológicos del daño y la fatiga muscular. *Medicine* 1999;127:5989-5994.
142. Terrados N, Fernández B. Fatiga muscular. A: Córdova A. La fatiga muscular en el rendimiento deportivo. Madrid: Síntesis; 1997.
143. Atlan G, Beliveau L, Bouissou P. Muscle fatigue. Biochemical and physiological aspects. Paris: Masson; 1991.
144. Barclay CJ, Arnold PD, Gibbs CL. Fatigue and heat production in repeated contractions of mouse skeletal muscle. *J Physiol* 1995;488:741-752.
145. Roberts D, Smith DJ. Biochemical aspects of peripheral muscle fatigue. *Sports Medicine* 1989;7:125-138.
146. Greenhaff PL, Nevill ME, Soderlund K, Bodin K, Boobis LH. The metabolic responses of human type-I and type II muscle fibers during maximal treadmill sprinting. *J Physiol* 1994;478:149-155.

147. Saltin B. Anaerobiosis en el ejercicio: limitaciones e implicaciones en el rendimiento. *Apunts* 1990;26:13-17.
148. Fitts RH. Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 1994;229:49-94.
149. Miller G, Giannini D, Miller-Brown H. Effects of the fatiguing exercise of high-energy phosphates, force and EMG: evidence for three phases of recovery. *Muscle and Nerve* 1987;10810-10825.
150. Meyer R, Brown T, Krilowicz B. Phosphagen and intracellular pH changes during contraction of creatine depleted rat muscle. *Am Journ Physiology* 1986;250:C264-C274.
151. Coyle EF. *La fatigue musculaire: aspects biochimiques et physiologiques*. Paris: Masson; 1991.
152. Shalin K, Broberg S, Ren JM. Formation of inosine monophosphate (IMP) in human skeletal muscle during incremental dynamic exercise. *Acta Physiolog Scand* 1989;136:193-198.
153. Hargreaves H. Effect of acrbhydrate feedings on muscle glycogen utilization and exercise performance. *Med Scienc Sports Exercise* 1984;16:219.
154. Costill DL, Flynn MG, Kirwan JP. Effects of repeated days of intensified training on muscle glycogen and swimming performance. *Med Scienc Sport Exercise* 1988;20: 249-254.
155. Hultman E, Sjöholm H. Electromyogram, force and relaxation time during and after continous electrical stimulation of human skeletal muscle in situ. *Journal Physiology* 1983; 339:33-40.
156. Guezennec CY, Leger C, Satabin P. *Lipid metabolism and performance. Muscle fatigue*. Paris: Masson; 1991.
157. Galbo H. Exercise physiology: humoral function. *Sports Science Review* 1992;1:65-93.

158. Kiens B, Essen-Gustavsson B, Christensen NJ, Saltin B. Skeletal muscle substrate utilization during submaximal exercise in men: effect of endurance training. *Journal physiology London* 1993;469:459-478.
159. Jansson E, Kaijser L. Substrate utilization and enzymes in skeletal muscle of strenly endurance trained men. *Journal Applied Physiology* 1987;62:999-1005.
160. Martin WH, Daslky GP, Hurley BF. Effect of endurance training on plasma free fatty acid turnover and oxidation durin exercise. *American Journal Physiology* 1993;265:708-714.
161. Kanaley JA, Mottram CD, Scanlon PD, Jensen MD. Fatty acid kinetics responses to running above or below lactate threshold. *Journal Applied Physiology* 1995;79:439-447.
162. Despres J, Bouchard C, Savard R. The effect of a 20 week endurance training program on adipose tissue morphology. *Metabolism* 1984;33:235.
163. Graham TE, Kiens B, Hargreaves M, Ritcher EA. Influenced of fatty acids on ammonia and amino acid flux from active human muscle. *American Journal Physioly* 1991;261:168-176.
164. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Resp Dis* 1984;129:S35-S40.
165. Williams, J., Powers, S., Stuart, M. (1986). Hemoglobin desaturation in highly trained athletes during heavy exercise. *Med Sci Sports Med.* 18, 168-174.
166. Dempsey J, Hanson P, Henderson K. Exrecise induced arterial hypoxemia in healthy persons at sea level. *Journal Physiology* 1984;335:161.
167. Connett R, Ganeski T, Honig C. Lactate acumulation in fully aerobic, corking dog grocilis muscle. *American Journal Physiology* 1984;246:120.
168. Dobson GP, Yamamoto E, Hochachka PW. Phosphofructokinase control in muscle: nature and reserval of pH dependent ATP inhibition. *American Journal Physiology* 1978;250:71-76.

169. Fabiato, A. Fabiato F. Effects of pH on the myofilament and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles. *Journal Physiology of London* 1978;276:233-255.
170. Shalin K. Metabolic factors in fatigue. *Sport Medicine* 1992;13:99-107.
171. Karlsson J, Saltin B. Oxygen deficit and muscle metabolites in intermittent exercise. *Acta Physiologica Scandinavica* 1971;82:115-122.
172. McCartney N, Heingenhauser CFC, Jones NL. Effects of pH on maximal power output and fatigue during short term dynamic exercise. *Journal Applied Physiology* 1983;55:225-229
173. Spriet LL, Lindinger MI, McKelvie S. Muscle glycogenolysis and H⁺ concentration during maximal intermittent cycling. *Journal Applied Physiology* 1989;66:8-13.
174. Gaitanos GC, Williams C, Boobis LH, Brooks S. Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *Journal Applied Physiology* 1993;75:712-719.
175. Sharp R, Costill W, Fink W, King D. The effects to eight weeks of bicycle ergometer sprint training on buffer capacity. *International Journal Sports Medicine* 1986;7:13.
176. Wilkie DR. Muscular fatigue: effects of hydrogen ions and inorganic phosphate. *Federation Proc* 1986;45:2921-2923.
177. Stienen GJM, Versteeg PGA, Papp Z. Mechanical properties of skinned rabbit psoas and soleus muscle fibers during lengthening: effects of phosphate and Ca⁺⁺. *Journal Physiology of London* 1992;41:503-523.
178. Cooke E, Pate E. The effects of ADP and phosphate on the contraction of muscle fibres. *Biophysical Journal* 1985;48:789.
179. Mutch B, Banister E. Ammonia metabolism in exercise and fatigue: a review. *Med Sc Sport Exerc* 1983;15:41-50.
180. Córdova A, Navas FJ, Seco J. Aspectos metabólicos de la fatiga muscular durante el ejercicio. *Archivos de Medicina del Deporte* 1995;48:283-291.

181. Eriksson LS, Broberg AS, Björkam O, Wahren J. Ammonia metabolism during exercise in man. *Clinical Physiology* 1985;5:325-336.
182. Sjogard G, Savard G, Juel C. Muscle blood flow during isometric activity and its relation to muscle fatigue. *European Journal Applied Physiology* 1988;57:327-335.
183. Mc Kenna MJ. The roles of ionic processes in muscular fatigue during intense exercise. *Sports Med* 1992;13:134-145.
184. Candas V, Bothorel B. Exercise, performance and hydro-electrolite balance. *Muscle fatigue*. Paris: Masson; 1991.
185. Córdova A, Padilla S. Reguladores metabólicos. A: Córdova A. La fatiga muscular en el rendimiento deportivo. Madrid: Síntesis; 1997
186. Williams JH, Klug GA. Calcium exchange hypothesis of skeletal muscle fatigue: a brief review. *Anatomy* 1995;28:421-434.
187. Richardson J, Palmerton T, Chenan M. The effect of calcium on muscle fatigue. *J Sport Med* 1980;20:49-151.
188. Belcastro A, Maclean I, Gilchrist J. Biochemical basis of muscular fatigue associated with repetitions contractions of skeletal muscle. *Int J Biochem* 1985;17:453-477.
189. Inesi G, Hill T. Calcium and preton dependence of sarcoplamic reticulum ATPase. *Biophysiology Journal* 1983;44:271.
190. Sjogaard G. Water and electrolyte fluxes during exercise and their relation to muscle fatigue. *Acta Physiology Scand* 1986;556 Supl. 129-139.
191. Córdova A, Navas F, Escanero J. Magnesium levels and dinamometric parameters in relation with postoperative fatigue. *Magnesium Bull* 1992;14:98.
192. Córdova A. Effects of training on serum zinc in CD+3 and CD+9 lymphocytes in sportsmen along a season. A: Collery P, Cobella J, Domingo JL, Etienne JC, Llobet JM. *Metal ions in biology and medicine*. Paris: John Libbye; 1996.

193. Córdova A, Alvarez-Mon M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. *Neuroscience Biobehavior Review* 1995;19:439-445.
194. Córdova A, Alvarez-Mon M. El sistema inmunológico I: conceptos generales, adaptación el ejercicio físico e implicaciones clínicas. *Archivos de Medicina del Deporte* 199;69:47-54.
195. Tsopanakis C, Tsopanakis A. Stress hormonal factors, fatigue, and antioxidant responses to prolonged speed driving. *Pharmacology Biochemical Behaviour* 1998;60:747-751.
196. Padilla S, Cuesta G, Polo JM. Recuperación biomédica en la fatiga muscular. A: Córdova A. *La fatiga muscular en el rendimiento deportivo*. Madrid: Síntesis; 1997.
197. Fry RW, Norton AR, Keast D. Overtraining in the athletes: an update. *Sports Med* 1991;12:32-65.
198. Londeree BR, Ames SA. Maximal steady state versus state of conditioning. *European Journal Applied Physiology* 1975;34:269-278.
199. Kinderman W, Simon G, Keul J. The significance of the aerobic anaerobic transition for determination of work load intensities during endurance training. *European Journal Applied Physiology* 1979;42:25-34.
200. Simon HB. Immune mechanisms and infectious diseases in exercise and sport. *Exercise Human Immun Function* 1995;95:116-120.
201. Stegman H, Kindermann W, Schnable A. Lactate kinetics and individual anaerobic threshold. *International Journal Sport Medicine* 1981;2:160-165.
202. Galum E. Prediction of physical performance through muscle enzymes activity. *European Journal Applied Physiology* 1988;57:597-600.
203. Dessypris A, Kuoppasalmi K, Adlercreutz H. Plasma cortisol, testosterone, androstosterone and luteinizing hormone in a noncompetitive marathon run. *Journal Steroid Biochem.* 1976;7:33-37.

204. Jurimae J, Jurimae T, Purge P. Plasma testosterone and cortisol responses to prolonged sculling in male competitive rowers. *J Sports Sci* 2001;19:893-8
205. De Teresa C, Albero JR, Padial P. Ejercicio físico como hábito saludable. A: Salvador-Carulla L, Cano A, Cabo-Soler JR. Longevidad. Tratado integral sobre salud en la segunda mitad de la vida. Madrid: Médica Panamericana; 2004.
206. Banfi G, Marcinelli M, Roig S, Agape V. Usfulness of free testosterone/cortisol ratio during a season of elite speed skating athletes. *International Journal Sports Medicine* 1993;14:373-379.
207. Marinelli M, Roig G, Giacometti M. Hormonal, testosterone, and free testosterone in athletes performing a marathon at 4000 m. altitude. *Hormon Research* 1994;41:225-229.
208. Häkkinen K, Pakarinen A, Alen M. Relationship between training volume, physical performance capacity, and serum hormone concentrations during prolonged training in elite weight lifters. *Int J Sports Med* 1987;8 Supl. 1:61-65.
209. Flynn MG, Pizza FX, Boone JB. Indices of training competitive running and swimming seasons. *International Journal Sports Medicine* 1994;15:21-26.
210. Fry AC, Kraemer W, Stone M. Relationships between serum testosterone, cortisol, and weightlifting performance. *J Strength Conditioning Research* 2000;14:338-343.
211. Kraemer WJ, Fleck SJ, Calliste R. Training responses of plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin, and cortisol. *Med Sci Sport Exerc* 1989;21;146-53.
212. Clement DB. Anemia and iron deficiency in athletes. *Sports Science Periodical on Research and Technology in Sport* 1981;2:1-4.
213. Lehman M, Mann H, Gastmann U. Unaccustomed high-mileage vs intensity training-related changes in performance and serum amino acid levels. *Int J Sport Med* 1996;17:187-192.
214. Viru A. Overtraining on expression of faculty resulted development (translation). *Deutsch Z Sportsmedizin* 1987;37:231-245.

215. Haralambie G, Berg A. Serum urea and amino nitrogen changes with exercise duration. *Eur Jour Appl Physiol*. 1976;36:39-48.
216. Macchi G. Potasio y trabajo muscular. *Sport y medicina* 1991;Mayo-junio:42-45.
217. Feldmann N, Bedu M, Boudet G. Interrelationships between pituitary-adrenal hormones and catecholamines during a 6 day nordic ski race. *Eur J Appl Physiolog* 1992;64:258-265.
218. Clarkson PM, Nosaka K, Braun B. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Med Sc Sport Exerc* 1992;24:512-520.
219. Nosaka K, Newton M. Repeated eccentric exercise bouts do not exacerbate muscle damage and repair. *Journ Strength Cond Res* 2002;16:117-122.
220. Klapcinska B, Iskra J. The effects of sprint (300 m) running on plasma lactate, uric acid, creatine kinase and lactate dehydrogenase in competitive hurdlers and untrained men. *Journ Sport Med Physic Fitness* 2001;41:306-311.
221. Zajac A, Waskiewicz Z, Pilis W. Anaerobic power, creatine kinase activity, lactate concentration, and acid-base equilibrium changes following bouts of exhaustive strength exercise. *Journ Streng Cond Res* 2001;15:357-361.
222. Chen TC, Hsieh SS. Effects of a 7 day eccentric training period on muscle damage and inflammation. *Med Sci Sport Exerc* 2001;33:1732-1738.
223. Nosaka K, Clarkson PM. Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise. *Medicine Science Sports Exercise* 1995;27:1263-69.
224. Viru A. The mechanism of training effects: a hypothesis. *Int J sports Med* 1984;5:219-227.
225. Viru A. A moleculal cellular mechanisms of training effects. *Journal Sports Med Physiolg Fitness* 1994;34:309-314.
226. Kuipers H. Training and overtraining: an introduction. *Medicine. Sci Sport Exerc* 1998;30:1137-1139.

227. Grosser M, Bruggemann P, Zintl F. Alto rendimiento deportivo. Planificación y desarrollo. Barcelona: Martínez Roca; 1989.
228. Foster C, Lehmann M. Overtraining Syndrome. A: Guten GN. Running injuries. Philadelphia: Saunders; 1997.
229. Israel S. Overreaching and overtraining in endurance athletes. A: Kreinder R, Fry A, O'Toole M. Overtraining in sport. Champaign (IL): Human Kinetics; 1998.
230. Selye H. The stress of life. New York: McGraw Hill; 1976.
231. Newsholme EA, Parry-Billings M, McAndrew N, Budgett R. A biochemical mechanism to explain some characteristics of overtraining. A: Brouns F. Advances in Nutrition and Sport. Basel: Karger; 1991.
232. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:317-331.
233. Morgan WP. Physiological monitoring of overtraining and staleness. *Br J Sports Med* 1987;21:107-114.
234. Hooper SL, Mackinnon LT, Gordon RD. Hormonal responses of elite swimmers to overtraining. *Med Sc Sports Exerc* 1993;25:741-747.
235. Lehman M, Baur S, Netzer N, Gastmann U. Monitoring high intensity endurance training using neuromuscular excitability to recognize overtraining. *European Journal Applied Physiology* 1997;76:187-191.
236. Kuipers H, Keizer HA. Overtraining in elite athletes: review and directions for the future. *Sports Medicine* 1988;6:679-692.
237. Fleck R, Kraemer WJ. Designing resistance training programs. Champaign (IL): Human Kinetics Books; 1987.
238. Kinderman W. Der uebertraining ausdruck einer vegetativen fehlersteuerung. *Deutsche Zeitschrift Fruer Sportmedizin* 1986;37:238-144.
239. Noakes T. Love of running. Ciudad del Cabo: Oxford University Press; 1989.

240. Van Borselen F, Fry AC. The role of anaerobic exercise in overtraining. *National Strength and Conditioning Association Journal* 1992;14:74-80.
241. Lehman M. Training and overtraining: an everview and experimental results in endurance sports. *J Sports Med Phys Fitness* 1997;37:7-17.
242. Counsilman JE. Fatigue and staleness. *Athletic Journal* 1995;15:16-20.
243. Vassilakopoulos T, Karatza MH, Katsaounou P, Kollintza A, Zakyntinos S, Roussos C. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J Appl Physiol* 2003;94:1025-1032.
244. Bruin G. Adaptation and overtraining in horses subjected to increased training loads. *Jour Appl Physiol* 1994;76:1908-1913.
245. Shalin K, Broberg S, Ren JM. Formation of inosine monophosphate (IMP) in human skeletal muscle during incremental dynamic exercise. *Acta Physilog Scand* 1989;136:193-198.
246. Fry RW, Morton AR, Keast D. Periodisation and the prevention of overtraining. *Can Jour Sport Sci* 1992;7:241-248.
247. Eichner FR. Overtraining: consquences and prevention. *Journal of Sports Sciences* 1995;13:S41-S48.
248. Hooper SL, Mackinnon LT. Monitoring overtraining in athletes. *Sports Medicine* 1995;20:321-327.
249. Lehman M, Foster C, Keul J. Overtraining in endurance athletes: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:854-862.
250. Barron GL, Noakes TD, Levy W, Smith C, Millar RP. Hypothalamic dysfunction in overtrained athletes. *Jou Clin Endocrinol Metab* 1985;60:803-806.
251. Lakier L. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity. *Sports Med* 2003;33:347-364.

252. Costill DL, Flynn MG, Kirwan JP. Effects of repeated days of intensified training on muscle glycogen and swimming performance. *Medicine Science Sport and Exercise* 1988;20:249-254.
253. Adlercreutz H. Effect of training on plasma anabolic and catabolic steroid hormones and their responses during physical exercise. *International Journal Sports Medicine* 1996;7:27-28.
254. Parry-Billings M, Budgett R, Koutekadis Y. Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome: possible effects on the inmunológico system. *Medicine Sciences Sports and Exercise* 1992 ;24:1353-1358.
255. Lehman M, Foster C, Dickhuth HH. Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Med Sci Sports Exercise* 1998;30:1140-1145.
256. Wakefiel D, Lloud AR. Pathophysiology of myalgic encephalomyelitis. *Lancet* 1989;2:918-919.
257. Cumming DC, Wheeler GD, McColl EM. The effects of exercise on reproductive function in men. *Sport Medicine* 1989;7:1-17.
258. Urhausen A, Kindermann W. Diagnosis of overtraining. What tools do wi have?. *Sports. Medicine* 2002;32:95-102.
259. Prieto A, Reyes E, Álvarez M. Activación de las subpoblaciones de linfocitos a sus funciones efectoras. *Medicine* 1997;51:2263-2267.
260. Prieto A, Reyes E, Álvarez M. Tolerancia y autoinmunidad. *Medicine* 1997;51:2303-2308.
261. De la Fuente M. Sistema inmunológico y deporte. *Selección* 2002;11:125-134.
262. Nieman DC. Nutrition, exercise, and immune system function. *Clinics in Sports Medicine* 1999;18:537-548.
263. Halson SL, Lancaster GI, Jeukendrup AE, Gleeson M. Immunological responses to overreaching in cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:854-861.

264. Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med* 2006;36:373-384.
265. Shephard RJ, Sheck PN. Physical activity and immune changes a potential model of subclinical inflammation and sepsis. *Crit Rev Rehab Phys Med* 1996;8:153-181.
266. Pedersen BK, Bruunsgaard H. Physical exercise influences the establishment of infections. *Sports Medicine* 1995;19:393-400.
267. Jensen M, Fossum C. Effects of acute physical stress on immune competence in pigs. *American Journal Veterinary Research* 1993;54:596-601.
268. Malm C. Exercise immunology. The current state of man and mouse. *Sports Med* 2004;34:555-566.
269. Keats D, Cameron K, Morton AR. Exercise and the immune response. *Sports Medicine* 1988;5:248-267.
270. Shinkai S, Shore S, Shek PN, Shephard RJ. Acute exercise and immune function. Relationship between lymphocyte activity and changes in subset counts. *International Journal Sports Medicine* 1992;13:452-461.
271. Laperriere A. Exercise and psychoneuroimmunology. *Medicine Sciences Sports and Exercise*. 1994;26:182-190.
272. Lin SY, Jan MS, Chen HI. The effect of chronic and acute exercise on immunity in rats. *Int J Sports Med* 1993;14:86-92.
273. Verde TJ, Scott GT, Moore RW, Pang S, Shephard RJ. Immune responses and increased training of the elite athlete. *Journal Applied Physiology* 1992;73:1494-1499.
274. Clanton TL, Zuo L, Klawitter P. Oxidants and skeletal muscle function: Physiologic and pathophysiologic implications. *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine* 1999;222:253-262.
275. Park K-S, Sedlock DA, Navalta JW, Kim S-H, Alessio HM, Weith HL. Oxidative stress and DNA damage following downhill running. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:S3.

276. Park K-S, Sedlock DA, Navalta JW, Weith HL. Exercise-induced muscle damage and immunologic cell apoptosis. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:S412.
277. Ichimura S, Murase N, Osada T, Kime R, Homma T, Ueda C, Nagasawa T, Motobe M, Hamaoka T, Katsumura T. Age and activity status affect muscle reoxygenation time after maximal cycling exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1277-1281.
278. Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Molecular & Cellular Biochemistry* 2003;253:307-312.
279. Nieman DC, McAnulty SR. When are antioxidants effective in blunting the cytokine response to exercise?: Response. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:344.
280. Gomez-Cabrera MC, Martinez A, Santangelo G, Pallardo F, Sastre J, Vina J. Oxidative stress in marathon runners: interest of antioxidant supplementation. *British Journal of Nutrition* 2006;96:S31-S33.
281. Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiology Review* 1989;69:1-32.
282. Ferry A, Weill BL, Rieu M. Immunomodulations induced in rats by exercise on a treadmill. *Journal Applied Physiology* 1990;69:1912-1915.
283. Mastorakos G, Pavlatov M. Ejercicio y sistema de estrés. *Folia clínica en Obstetricia y Ginecología* 2004;46:6-38.
284. Kelly KW, Arkins S, Li YM. Growth hormone, prolactin and insulin-like growth factors: new jobs for old players. *Brain Behavior Immunology* 1992;6:317-326.
285. Ferry A. Influences de l'exercice musculaire sur le systeme immunitaire: exemples d'immunomodulation. *Science Sports* 1989;4:25-40.
286. Brown AS, Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, Carson JA, Ghafar A, Mayer EP. Gender differences in macrophage antiviral function following exercise stress. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:59-63.

287. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immunológico function. *Journal of Sports Sciences* 2004;22:115-125.
288. Nieman DC. Exercise effects on systemic immunity. *Immunology & Cell Biology* 2000;78:496-501.
289. Kuipers H. Exercise-induced muscle damage. *International Journal Sports Medicine* 1994;15:132-35.
290. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The effects of acute and chornic exercese on immunoglobulins. *Sports Medicine* 1991;11:183-201.
291. Tarp GD, Barnes M. Reduction of saliva immunoglobulin levels by swim training. *European Jurnal Aplied Pysiology* 1990;60:61-64.
292. Gray AB, Telford RD, Collins M. The response of leukocyte subsets and plasma hormones to interveal exercise. *Medicine Science Sports Exercise* 1993;1252-58.
293. Pedersen BK. Influence of physical activity on the cellular immune system: mechanisms of action. *International Journal Sports Medicine* 1991;12:S23-S29.
294. Tvede N, Steensberg J, Baslund B. Cellular immunity in highly-trained elite racing cyclists and controls durin periods of training with high adn low intensity. *Scandinavian Journal Sports Medicine* 1991;1:163-166.
295. Phaneuf S, Leeuwenburh C. Apoptosis and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:393-396.
296. Kent TH, Hart MN. Injury, inflammation and repair. Norwalk (Conneticut): Appleton and lange; 1993.
297. Timmons BW, Tarnopolsky MA, Bar-Or O. Immune responses to strenuous exercise and carbohydrate intake in boys and men, *Pediatric Research* 2004;56:227-234.
298. Schi-Otz HM, Wisl-Off U, Lunde PK, Christensen G, Ellingsen O, Sejersted OM. Surgical manipulation, but not moderate exercise, is associated with increased cytokine mRNA expression in the rat soleus muscle. *Acta Physiologica Scandinavica* 2002;175:219-226.

299. Reid MB, Li Y. Cytokines and oxidative signaling in skeletal muscle. *Acta Physiologica Scandinavica* 2001;171:225-232.
300. Pedersen BK. Exercise, nutrition and immunologic function. *Med Sci Sports Exerc* 1991;31:S236.
301. Tiddball JG. Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Medicine Science Sports Exercise* 1995;27:1022-1032.
302. Córdova A, Alvarez-Mon M. El sistema inmunológico II: importancia de los inmunomoduladores en la recuperación del deportista. *Archivos de Medicina del Deporte* 1999;70:155-165.
303. Williams MH. Ergogenic and ergolytic substances. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1989;24:344-348.
304. González JC, Amigó N. Ayudas ergogénicas: influencia de un complemento nutricional en el rendimiento deportivo. *Arch Med Deporte* 1999;69:9-14.
305. Alonso J. Sustancias que pueden mejorar el rendimiento deportivo. Ayudas ergogénicas. Sevilla: Junta de Andalucía, Consejería de Turismo, Comercio y Deporte; 2006.
306. Eichner ER. Ergolytic drugs. *Sports Science Exchange* 1989;2:1-4.
307. Wilmore J, Costill D. Fisiología del esfuerzo y del deporte. Barcelona: Paidotribo; 1998.
308. McNaughton LR. Sodium citrate and anaerobic performance: implication of dosage. *Eur J Appl Physiol* 1990;61:392-297.
309. Feriche B, Delgado-Fernández M, Alvarez J. The effect of sodium citrate intake on anaerobic performance in normoxia and after sudden ascent to a moderate altitude. *J Sports Med Phys Fitness* 2002;42:179-185.
310. González J, Villa JG. Nutrición y ayudas ergogénicas en el deporte. Madrid: Síntesis; 2001.

311. Sutton JR, Jom NL, Toews CJ. Effect of pH on muscle glycolysis during exercise. *Clinic Science* 1981;61:331-338.
312. Rupp JC, Bartels RL, Zuelzer W. Effect of sodium bicarbonate ingestion on blood and muscle pH exercise performance. *Medicine Science Sports Exercise* 1983;15:115.
313. Wilkes D, Gledhill N, Smyth R. Effect of induced metabolic alkalosis on 800 – m. racing time. *Medicine Science Sports and Exercise* 1983;15:227-280.
314. Costill DL. Acid-base balance during repeated bouts of exercise: influences of HCO₃. *International Journal Sports Medicine* 1984;5:228-231.
315. McCartney N, Spriet LL, Heigenhauser JF, Kowalchuk JM, Sutton JR. Muscle power and metabolism in maximal intermittent exercise. *Journal Applied Physiology* 1986;60:1164-1169.
316. McNaughton LR. Sodium bicarbonate ingestion and its effect on anaerobic exercise of various duration. *Journal Sports Sciences* 1992;10:425-435.
317. Parry-Billings M, McLaren DP. The effect of sodium bicarbonate and sodium citrate ingestion on anaerobic power during intermittent exercise. *Eur J Appl Physiol* 1986;55:524-529.
318. Heinonen OJ. Carnitine and physical exercise. *Sports Medicine* 1996;22:109-132.
319. Murray MT. The many benefits of carnitine. *Am J Natural Med* 1996;3:6-14.
320. Cortés JP. Suplementación de L-carnitina en humanos. Efectos de la mejora física. *Apunts* 1992;19:57-71.
321. Bahl JJ, Bressler R. The pharmacology of carnitine. *Am Rev Pharmacol Toxicol* 1987;27:257-227.
322. Columbani P, Wenk C, Kunz I. Effect of L-carnitine supplementation on physical performance and energy metabolism of endurance-trained athletes: a double blind crossover field study. *Eur J Appl Physiol* 1996;73:881-883.

323. Villa JG, Córdova A, González J. Nutrición del deportista. Gymnos: Madrid; 2001.
324. Harris RC, Soderlund KM, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementing. *Clinic Science* 1992;83:367-374.
325. Balsom PD, Ekblom KS, Sjodin B, Hultman E. Creatine supplementation and dynamic high intensity intermittent exercise. *Scandinavian Journal of Medicine Science and Sport* 1995;3:143-149.
326. Green AL. Carbohydrate ingestion augments creatine retention during creatine feeding in humans. *Acta Physiologica Scandinavica* 1996;158:195-202.
327. Kovacs EM, Stegen JH, Brouns F. Effect of caffeinated drinks on substrate metabolism, caffeine excretion, and performance. *J Appl Physiol* 1998;85:709-715.
328. Greer F, McLean C, Graham T. Caffeine, performance, and metabolism during repeated Wingate exercise tests. *J Appl Physiol* 1998;85:1502-1508.
329. Greer F, Friars D, Graham TE. Comparison of caffeine and theophylline ingestion: exercise metabolism and endurance. *J Appl Physiol* 2000;89:1837-1844.
330. Paton CD, Hopkins WG, Vollebregt L. Little effect of caffeine ingestion on repeated sprints in team-sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:822-825.
331. Wemple RD, Lamb DR, McKeever KH. Caffeine vs caffeine-free sports drinks: effects on urine production at rest and during prolonged exercise. *Int J Sports Med* 1997;18:40-46.
332. Supinski GS, Levin S, Kelsen SG. Caffeine effect on respiratory muscle endurance and sense of effort during loaded breathing. *J Appl Physiol* 1986;60:2040-2047.
333. Paluska SA. Caffeine and exercise. *Curr Sports Med Rep* 2003;2:213-219.
334. Tyrchetto E. Estudios recientes acerca de la utilidad del café sobre el rendimiento. *Sport y medicina* 1991;mayo-junio.
335. Wesson M, McNaughton L, Davies P, Tristram S. Effects of oral administration of aspartic acid salts on the endurance capacity of trained athletes. *Research Quarterly for Exercise and Sport* 1998;59:234-239.

336. Marquezi ML, Roschel HA, dos Santa A, Sawada LA, Lancha AH. Effect of aspartate and asparagine supplementation on fatigue determinants in intense exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2003;13:65-75.
337. Lancha AH Jr, Recco MB, Abdalla DS, Curi R. Effect of aspartate, asparagines, and carnitine supplementation in the diet on metabolism of skeletal muscle during a moderate exercise. *Physiol Behav* 1995;57:367-371.
338. Warber JP, Patton JF, Tharion WJ, Zeisel SH, Mello RP, Kemnitz CP, Lieberman HR. The effects of choline supplementation on physical performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2000;10:170-181.
340. Shao ZH, Xie JT, Vanden Hoek L, Mehendale S, Aung H, Li CQ. Antioxidant effects of American ginseng berry extract in cardiomyocytes exposed to acute oxidant stress. *Biochim Biophys Acta* 2004;1670:165-171.
341. Voces J, Alvarez AI, Vila L, Ferrando A, Cabral de Oliveira C, Prieto JG. Effects of the standardized Panax ginseng extract G115 on hepatic antioxidant function after exhaustive exercise. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1999;123:175-184.
342. Engels HJ, Fahlman MM, Wirth JC. Effects of ginseng on secretory IgA, performance, and recovery from interval exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:690-696.
343. Bahrke MS. Evaluation of the ergogenic properties of Ginseng. *Sport Medicine* 1994;18:229-248.
344. Szolomicki J, Samochowiec L, Wojcicki J, Drozdik M, Szolomicki S. The influence of active components of *Eleutherococcus senticosus* on cellular defence and physical fitness in man. *Phytother Res* 2000;14:30-35.
344. Mishchenko VS, Monogarov VD. *Fisiología del deportista*. Barcelona: Paidotribo; 1995.
345. Wu Y, Wang X, Li M, Campbell TC. Effect of ciwujia (*radix acanthopanacis senticosus*) preparation on exercise under constant endurance load for elderly. *Wei Sheng Yan Jiu* 1998;27:421-424.

346. Starling RD, Trappe TA, Short KR. Effect of inosine supplementation on aerobic and anaerobic cycling performance. *Med Sci Sports Ex* 1996;28:1193-1198.
347. Sahlin K, Katz A. Hypoxaemia increases the accumulation of inosine monophosphate (IMP) in human skeletal muscle during submaximal exercise. *Acta Physiol Scand* 1989;136:199-203.
348. Butterfiel G. Ergogenic aids: evaluation sport nutrition products. *Int J Sport Nutr*. 1997;6:191-197.
349. Gambelunghe C, Rossi R, Somnavilla M, Ferranti C, Rossi R, Ciculi C. Effects of chryssin of urinary testosterone levels in human males. *J Med Food* 2003;6:387-390.
350. Weston SB, Zhou S, Weatherby RP, Robson SJ. Does exogenous coenzyme Q10 affect aerobic capacity in endurance athletes? *Int J Sport Nutr* 1997;7:197-206.
351. Kaikkonen J, Tuomainen TP. Coenzyme Q10: absorption, antioxidative properties, determinants and plasma levels. *Free Radic Res* 2002;36:389-397.
352. Cleroux J. Effects of- β -blockade on exercise endurance and muscle metabolism in humans. *Journal Applied Physiology* 1989;66:548-554.
353. Vollaard N, Cooper CE, Shearman JP. Exercise-induced oxidative stress in overlo training and tapering. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1335-1341.
354. Collins MG. The effects of acute antioxidant supplementation on aerobic capacity and high intensity training. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:S322.
355. Vollaard N, Shearman JP, Cooper CE. Exercise-induced oxidative stress. Myths, realities and physiological relevance. *Sports Med* 2005;35:1045-1062.
356. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72:637S-646S.
357. Skenderi KP, Kavouras SA, Anastasiou CA, Yiannakouris N, Matalas A-L. Exertional rhabdomyolysis during a 246-km continuous running race. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1054-1057.

358. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. Relationship with exercise and training. *Sports Med* 2006;36:327-358.
359. Knez WL, Coombes JS, Jenkins DG. Ultra-endurance exercise and oxidative damage. *Sports Med* 2006;36:429-441.
360. Andresen M, Regueira T, Leighton F. Estrés oxidativo en el paciente crítico. *Rev Méd Chile* 2006;134:649-656.
361. Chang C, Huang H, Tseng H, Hsuuw Y, Tso T. Interaction of vitamin E and exercise training on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in rat skeletal muscles. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2007;18:39-45.
362. Hartmann A, Niess AM, Grunert-Fuchs M, Poch B, Speit G. Vitamin E prevents exercise-induced DNA damage. *Mutation Res* 1995;346:195-202.
363. Dykens JA, Wiseman RW, Hardin CD. Preservation of phosphagen kinase function during transient hypoxia via enzyme abundance or resistance to oxidative induction. *J Comp Physiol* 1996;166:359-368.
364. Nieman DC, Henson DA, Mcanulty SR, Mcanulty LS, Morrow JD, Ahmed A, Heward CB. Vitamin E and immunity after the Kona Triathlon World Championship. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:328-1335.
365. Galli F. Vitamin C, vitamin E and immune response. *J Nutr Biochem* 2005;16:257-268.
366. Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72:647-652
367. Stahl W, Sies, H. Antioxidant defense vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997;46:14-18.
368. Shephard RJ. Inmunológico changer induced by exercise in adverse enviroment. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:539-546.
369. Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *J Sports Sci*, 1997;15:353-363.

370. Gohil K, Fothfuss L, Lang J, Packer L. Effect of exercise training on tissue vitamin E and ubiquinone content. *J Appl Physiol* 1987;63:1638-1641.
371. Sastre J, Asensi M, Gasco E, Pallardo FV, Ferrero JA, Furukawa T, Vina T. Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood: prevention by antioxidant administration. *Am J Physiol* 1992;263:992-995.
372. Bloomer RJ, Goldfarb AH, Mckenzie MJ. Oxidative stress response to aerobic exercise. Comparison of antioxidant supplements. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1098-1105.
373. Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:4879-4883.
374. Gokce N, Keaney JF, Frei B. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:32-34.
375. Ferreira R. Que son los RL. Antioxidantes y calidad de vida 1994;6:8-10.
376. Brecht DS, Snyder SH. Nitric oxide a physiologic messenger molecule. *Annu Rev Biochem* 1994;63:175-179.
377. Fehrenbach E, Passek F, Niess AM, Pohla H, Weinstock C, Dickhuth H, Northoff H. HSP expression in human leukocytes is modulated by endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:592-600.
378. Hsu T, Hsu K, Kong C, Lu F, Cheng H, Tsai K. Leukocyte mitochondria alterations after aerobic exercise in trained human subjects. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:438-442.
379. Mooren F, Lechtermann A, Völker K. Exercise-induced apoptosis of lymphocytes depends on training status. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1476-1483.
380. Alessio H, Hagerman A, Fulkerson B, Ambrose J, Rice R, Wiley R. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1576-1581.

381. Bloomer R, Falvo M, Fry A, Schilling B, Smith W, Moore C. Oxidative Stress response in trained men following repeated squats or sprints. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1436-1442.
382. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Liu Q, Kurakake S, Okamura N, Kumae T, Umeda T, Sugawara K. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:348-355.
383. Hiraishi H, Terano A, Ota SI. Oxygen metabolite induced cytotoxicity to cultured rat gastric mucosal cells. *Am J Physiol* 1998;376:40-48.
384. Inal M, Akyüz F, Turgut A, Getsfrid W. Effect of aerobic and anaerobic metabolism on free radical generation in swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:564-567.
385. Córdova A, Alvarez-Mon M. Importancia de los inmunomoduladores en la recuperación del deportista. *Archivos de Medicina del Deporte* 1999;70:155-164.
386. Prasad K, Kalra J, Chaudhary AK, Pharm M, Debnath D. Effect of polymorphonuclear leukocyte-derived oxygen free radicals and hypochlorous acid on cardiac function and some biochemical parameters. *Am Heart J* 1990;3:538-550.
387. Pedersen PL, Carafoli E. Ion motive ATPases. Ubiquity, properties and significance to cell function. *Trends Biochem* 1987;56:12-186.
388. Córdova A, Drobnic F, González de Suso JM, Alvarez M. Disminución del rendimiento deportivo. Estrés, daño muscular y síndromes asociados a la fatiga inducidos por el deporte. *Medicine* 2002;8:4569-4576.
389. Moldoveanu A, Shephard R, Shek P. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001 ;31:115-144.
390. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system, regulation, and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80:1055-1081.
391. Shephard R, Noreau L. La valeur preventive de l'exercice sur la maladie coronarienne: quelques donnees epidemiologiques. *Science et Sports* 1989;42:91-100.

392. Kelley KW, Arkins S, Li YM. Growth hormone, prolactin and insulin-like growth factors: new jobs for old players. *Brain Behavior Immunology* 1992;6:317-326.
393. Payan DG, McGillis JP, Goetz EJ. Neuroimmunology. *Advance Immunology* 1986;39:299-323.
394. Hasson SM, Daniels JC, Divine JG. Effect of ibuprofen use on muscle soreness damage, and performance a preliminary investigation. *Medicine Science Sports Exercise* 1993;25:9-17.
395. Villarrubia VG, Moreno MC, Calvo C. The immunosenescent phenotype in mice and humans can be defined by alterations in the natural immunity reversal by immunomodulation with oral AM3. *Immunopharmacology Immunotoxicology* 1997;19:53-74.
396. Alonso JL, Morejón M, Piel JP. AM3, a new antagonist of lipopolysaccharide induced tumor necrosis factor production. *Immunobiology* 1987;175:F2.
397. Sainte-Laudy J. Importance of in vivo and in vitro studies of leukotrienes. Application to the particular instance of aspirin. *Allergy Immunology* 1997;29:28-35.
398. Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiology Review* 1989;69:1-32.
399. Ferry A, Weill BL, Rieu M. Immunomodulations induced in rats by exercise on a treadmill. *Journal Applied Physiology* 1990;69:1912-1915.
400. Bellanti JA. *Immunology III*. Philadelphia: Saunders; 1985.
401. Carrol MC. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Ann Rev Immunol* 1998;16:545-68.
402. Navarro MC. Rizoma alimentario de *Phlebodium Decumanum* como complemento de la dieta. Informe de experto. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada; 2005.
403. Modesti K. Lo stress ossidativo nellesercizio muscolare intenso. Tesis Doctoral. Universidad de Bolonia, 1992 Tesis doctoral.

404. Punzón C, Alcaide, A, Fresno M. In vitro antinflammatory activity of *Phlebodium Decumanum*. Modulation of tumor necrosis factor and soluble TNF receptors. *International Immunopharmacology* 2003;3:1293-1299.
405. Pedersen BK. Special feature for the olympics: effects of exercise on the immune system: exercise and cytokines. *Immunol Cell Biol* 2000;78:532-535.
406. White GP, George K, Sharma S. Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1067-1072.
407. Douglas P, O'Toole M, Hiller D. Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation* 1987;76:1206-1213.
408. Budgett R. The immune system, the hyperfit athlete and chronic fatigue. A: Macleod D. Intermittent high intensity exercise: preparation, stresses, and damage limitations. London: E and FN; 1993
409. Saugen E, Vollestad NK, Gibson H. Dissociation between metabolic and contractile responses during intermittent isometric exercise in man. *Exp Physiol* 1997;82:213-226.
410. Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:706-717.
411. Smith SA, Montain SJ, Matott RP. Creatine supplementation and age influence muscle metabolism during exercise. *J Appl Physiol* 1998;85:1349-1356.
412. Snow RJ, McKenna MJ, Selig SE. Effect of creatine supplementation on sprint exercise performance and muscle metabolism. *J Appl Physiol* 1998;84:1667-1673.
413. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem* 2001;8:829-838.
414. Petersen EW, Ostrowski K, Ibfelt T. Effect of vitamin supplementation on cytokine response and muscle damage after strenuous exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C1570- 1575.

415. Buchwald D, Wener MH, Pearlman T. Markers of inflammation and immune activation in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:372-376.
416. Ostrowski K, Rohde T, Asp S. Pro- and anti-inflammatory cytokines balance strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999;515:287-291.
417. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol* 1998;508:949-953.
418. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense system: the role of carotenoids, tocopherol and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991;53:194S- 200S.
419. Huertas JR, Mataix J, Mañas M. Dietary polyunsaturated fatty acids and peroxidative risks in sport practice. *Alternatives. J Sports Med Phys Fit* 1994;34:101-108.
420. Apple F, Rogers M, Casal D. Skeletal muscle creatine kinase MB alterations in women marathon runners. *Eur J Appl Physiol* 1987;56:49-52,
421. Niemela K, Palatsi I, Ikaheimo M. Evidence of impaired left ventricular performance after an uninterrupted competitive 24 hours run. *Circulation* 1984;70:350-356,
422. US patent 6,228,366; 2001.
423. Spanish patent 2,146,555; 2001.
424. De Rose EH, Guimaraes AC. A model for optimization of somatotype in young athletes. A: Ostin M, Buenen G, Simons J. *Kinanthropometry II*. Baltimore: University Park Press; 1980.
425. Pedersen BK, Toft AD. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med* 2000;34:246-251.
426. Esteban E. Efectos e influencia del aporte de *Phlebodium Decumanum* y de un programa de acondicionamiento físico-salud, en sujetos no entrenados en condiciones fatigantes. Estudio clínico-experimental. Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Granada, 2004. Tesis Doctoral.

427. Krip B, Gledhill N, Jamnick V, Warburton D. Effect of alterations in blood volume on cardiac function during maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1469-1476.
428. Noakes TD. Maximal oxygen uptake: “clasical” versus “contemporary” viewpoints: a rebuttal. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1381-1398.
429. Gledhill N, Cox D, Jammik R. Endurance athletes’ stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1116-1121.
430. Rowland T, Unnithan V, Fernhall B, Baynard T, Lange C. Left ventricular response to dynamic exercise in young cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:637-642.
431. Boutcher SH, McLaren PF, Cotton Y, Boutcher Y. Stroke volume response to incremental submaximal exercise in aerobically trained, active, and sedentary men. *Can J Appl Physiol* 2003;28:12-26.
432. Hoppeler H, Weiber ER. Structural and functional limits for oxygen suppl to muscle. *Acta Physiol Scand* 2000;168:445-456.
433. de Teresa C, González JA, Guisado R, Naranjo J, Molina E, Fresno M, Alcaide A. Efecto ergogénico y protector del BK-4 (Phlebodium Decumanum) frente al daño muscular y a la inflamación producidos por el entrenamiento físico en sanos jóvenes. *Cardiología. Revista internacional de enfermedades cardiovasculares* 2004;57:203.
434. González JA, Naranjo J, Molina E, Alcaide A, Guisado R, de Teresa C. Análisis de la capacidad ergogénica del consumo de Phlebodium Decumanum en sujetos universitarios no entrenados. *Archivos de Medicina del Deporte* 2005;22:89-100.
435. Punzón C, Alcaide A, Fresno M. Modulation of TNF receptors by Phlebodium decumanum. *J. Ethnopharmacolog* (In press).
436. Bruunsgaard H, Gslbo H, Halkjaer-Kristensen. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is relaed to muscle damage. *J Pysiol* 1997;499:833-841.
437. Drenth JP, Van Uun SH, Van Deuren M. Endurance rn increases circulating IL-6 and IL-ra but downregulates ex vivo TNF-alpha and IL-1beta production. *J Appl Physiol* 1995;79:1497-1503.

438. Suzuki K, Yamada M, Kurakake S. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000;81:281-287.
439. Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Nieman DC. Carbohydrate and cytokine response to .5 h of running. *J Appl. Physiol* 1997;82:1662-1667.
440. Ostrowski K, Rohde T, Asp S. The cytokine response and strenuous exercise: TNF-alpha, IL-2, IL-1ra, sTNF-r1, sTNF-r2 and IL-10. *J Physiol* 1999;515:287-291.
441. Ullum H, Haahr PM, Diamant M. Bicycle exercise enhances plasma IL-6, but does not change IL-1alpha, IL-1beta or TNF-alpha pre-mRNA in BMNC. *J Appl Physiol* 1994;77:93-97.
442. Northoff H, Weinstock C, Berg A. The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sport Med* 1994;15:S167-171.
443. Rivier A, Pene J, Chanez P. Release of cytokines by blood monocytes during strenuous exercise. *Int J Sport Med* 1994;15:192-198.
444. Moldeveanu AI, Shepard RJ, Shek PN. Prolonged exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha in circulating mononuclear cells. *J Appl Physiol* 2000;89:1499-1504.
445. Gannon GA, Rhind SG, Suzuki M. Circulating levels of peripheral blood leucocytes and cytokines following competitive cycling. *Can J Appl Physiol* 1997;22:133-147.
446. Kluth DC, Rees AJ. Inhibiting inflammatory cytokines. *Semin Nephrol* 1996;16:576-582.
447. Beutler BA, Milsark IA, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution and metabolic fate. *J Immunol* 1985;136:1-11.
448. Friman G, Ilback NG. The effects of strenuous exercise on infection with *Francisella tularensis* in rats. *Journ Infect Dis* 1982;145:706-714.

449. Shephard RJ. Immune changes induced by exercise in adverse environment. *Can Journ Physiol Pharmacol* 1998;76:539-546.
450. Peters AM, Hall GM. The role of the spleen in the leucocytosis after exercise. *Clin Sci* 87;1994:369-370.
451. García MC. Efectos de la melatonina, Coenzima Q10 y Phlebodium Decumanum sobre el estrés oxidativo en el ejercicio físico intenso. Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Granada, 2007. Tesis Doctoral.
452. Esteban E, Guisado R, de Teresa C, Alejo JL, Vargas MC, García C. Aporte de Phlebodium Decumanum y acondicionamiento físico-salud para incremento de fuerza-potencia de miembro inferior: estrategias preventivas. *Revista Científica en Medicina del Deporte* 2005;2:3-10.
453. Chevion S, Moran DS, Heled Y, Shani Y, Regev G, Abbou B, et al. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:5119-23.
454. Watson TA, MacDonald Wicks LK, Garg ML. Oxidative stress and antioxidants in athletes undertaking regular exercise training. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2005;15:131-46.
455. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994;74:139-162.
456. Ikemoto M, Okamura Y, Kano M, Hirasaka K, Tanaka R, Yamamoto T. A relative high dose of vitamin E not attenuate unweighting-induced oxidative stress and ubiquitination in rat skeletal muscle. *J Physiol Anthropol* 2002;21:257-263.
457. Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, Piccioni E, Calviello G. Prooxidant effects of beta-carotene in cultured cells. *Mol Aspects Med* 2003;24:353-362.
458. Palozza P. Can beta-carotene regulate cell growth by a redox mechanism? An answer from cultured cells. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740:215-221.

459. Chen-Kang C, Hui-Yu H, Hung-Fu T, Yan-Der H, Tim T. Interaction of vitamin E and exercise training on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in rat skeletal muscles. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2007;18:39-45.
460. Niki E. Action of ascorbic acid as scavenger of active and stable oxygen radicals. *Nutr Cancer* 1991;15:251-252.
461. Shimomura Y, Suzuki M, Sugiyama S, Hanaki Y, Ozawa T. Protective effect of coenzyme Q10 on exercise-induced muscular injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1991;176:349-355.
462. Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T. The cytokine response to strenuous exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:505-511.
463. Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997;82:1385-1394.
464. Rhind SG, Shec PN, Shepard RJ. The impact of exercise on cytokines and receptor expression. *Exerc Immunol Rev* 1995;1:97-148.
465. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Inmunología*. Madrid: Harcourt, 2001.

CAPÍTULO 10

ANEXOS

ANEXO I

ÍNDICE DE FIGURAS

| <u>Figura</u> | <u>Título</u> | <u>Página</u> |
|---------------|--|---------------|
| Figura 1 | El continuun del sobreentrenamiento. | 40 |
| Figura 2 | Tipos de fatiga. | 44 |
| Figura 3 | Clasificación de la fatiga en función del tiempo. | 46 |
| Figura 4 | Mecanismo de producción de la fatiga muscular y el sobreentrenamiento. | 48 |
| Figura 5 | Indicadores de fatiga y sobreentrenamiento. | 60 |
| Figura 6 | Signos y síntomas asociados con el síndrome de sobreentrenamiento. | 79 |
| Figura 7 | Ayudas ergogénicas y mecanismos de actuación propuestos. | 91 |
| Figura 8 | Detalle del fronde. | 109 |
| Figura 9 | Variedades del género Polypodium. | 110 |
| Figura 10 | Cronograma de la investigación. | 127 |
| Figura 11 | Comparación intergrupo de medias de CoQ ₁₀ en pre y postest. | 141 |
| Figura 12 | Comparación intergrupo de medias pre y postest de la frecuencia cardíaca máxima. | 143 |
| Figura 13 | Comparación intergrupo de medias pre y postest de la frecuencia cardíaca de recuperación en el minuto 1. | 143 |
| Figura 14 | Comparación intergrupo de medias del porcentaje de cambio en variables asociadas al rendimiento. | 144 |
| Figura 15 | Comparación intergrupo de medias pre y postest de la IL-6. | 145 |
| Figura 16 | Comparación intergrupo de medias pre y postest del TNF- α . | 145 |
| Figura 17 | Comparación intergrupo de medias pre y postest de α -tocoferol. | 146 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 18 | Comparación intergrupo de medias pre y postest del CoQ ₁₀ . | 146 |
| Figura 19 | Comparación intergrupo de medias pre y postest del daño en el ADN mitocondrial. | 147 |
| Figura 20 | Comparación intergrupo de medias de porcentaje de cambio en variables relacionadas a procesos oxidativos e inflamatorios. | 148 |
| Figura 21 | Comparación intragrupo de medias de potencia máxima en pre y postest. | 151 |
| Figura 22 | Comparación intragrupo de medias de lactato en pre y postest. | 151 |
| Figura 23 | Comparación intragrupo de medias de potencia submáxima en pre y postest. | 153 |
| Figura 24 | Comparación intragrupo de medias de IL-6 en pre y postest. | 153 |
| Figura 25 | Comparación intragrupo de medias de TNFr _s II en pre y postest. | 154 |
| Figura 26 | Comparación intragrupo de medias de CoQ ₁₀ en pre y postest. | 154 |

ANEXO II

ÍNDICE DE TABLAS

| <u>Tabla</u> | <u>Título</u> | <u>Página</u> |
|--------------|---|---------------|
| Tabla 1 | Cronograma de los estudios realizados por períodos. | 130 |
| Tabla 2 | Criterios de Inclusión. | 132 |
| Tabla 3 | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. Variables físicas y de rendimiento. | 138 |
| Tabla 4 | Características físicas de ambos grupos en T ₀ . | 140 |
| Tabla 5 | Variables analizadas en ambos grupos en T ₀ . | 141 |
| Tabla 6 | Análisis comparativo intergrupo de las variables analizadas en T ₁ . | 142 |
| Tabla 7 | Diferencias en las variables intragrupo del grupo placebo después del período de entrenamiento aeróbico (T ₁). | 149 |
| Tabla 8 | Diferencias en los parámetros ergométricos en el grupo EXPLY después del período de entrenamiento aeróbico (T ₁). | 152 |

EQUIPO CICLISTA
FICHA DATOS PERSONALES:

NOMBRE:

EDAD: 19

CATEGORIA: Sub-23.

FECHA DE NACIMIENTO: 8-5-80.

DOMICILIO:

TELEFONO:

ALTURA: 1,73.

PESO: 67 - 62

F.C.R.: 32.

F.C.M.: 210.

OBSERVACIONES:

KM. TEMPORADA ANTERIOR: 24000.

CARRERAS DISPUTADAS: 35 VUELTAS: 2 (CARITAG - GERONA).

TIEMPO PARA ENTRENAR: 2 a 4 h. → 15⁰⁰ U-D = todo día.

AÑOS QUE PRACTICA CICLISMO: 4 años -

OTROS DEPORTES PRACTICADOS: -

LESIONES: =

* 4ª Jauja.

* Junio-Julio mejor forma.

ANEXO IV

PLANILLA DE CINEANTROPOMETRÍA Y EXPLORACIÓN GENERAL DEL APARATO LOCOMOTOR

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE TURISMO, COMERCIO Y DEPORTE
Centro Andaluz de Medicina del Deporte

NOMBRE FECHA

CINEANTROPOMETRÍA

PESO: TALLA:

| PLIEGUES | | PERÍMETROS | | DIÁMETROS | |
|--------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------|----------------------|
| Tricipital | <input type="text"/> | Brazo | <input type="text"/> | Muñeca | <input type="text"/> |
| Subescapular | <input type="text"/> | Brazo contraído | <input type="text"/> | Codo | <input type="text"/> |
| Suprailiaco | <input type="text"/> | Muslo | <input type="text"/> | Rodilla | <input type="text"/> |
| Abdominal | <input type="text"/> | Pierna | <input type="text"/> | | |
| Muslo | <input type="text"/> | | | | |
| Pierna | <input type="text"/> | | | | |

EXPLORACIÓN GENERAL DEL APARATO LOCOMOTOR

| | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| • ¿DOLOR O INFLAMACIÓN EN ALGUNA ARTICULACIÓN? | | NO <input type="checkbox"/> | SÍ <input type="checkbox"/> |
| • ¿ESGUINCES? | NO <input type="checkbox"/> | SÍ <input type="checkbox"/> | * ¿TENDINITIS? |
| | | | NO <input type="checkbox"/> |
| | | | SÍ <input type="checkbox"/> |
| • ¿LESIÓN DE MENISCOS? | | NO <input type="checkbox"/> | SÍ <input type="checkbox"/> |
| • ¿LESIONES LIGAMENTOSAS? | | NO <input type="checkbox"/> | SÍ <input type="checkbox"/> |
| * ¿CONTRACTURAS? | | NO <input type="checkbox"/> | SÍ <input type="checkbox"/> |
| • ¿BURSITIS? | NO <input type="checkbox"/> | SÍ <input type="checkbox"/> | * ¿ROTURAS FIBRILARES? |
| | | | NO <input type="checkbox"/> |
| | | | SÍ <input type="checkbox"/> |
| • ¿FRACTURAS? | NO <input type="checkbox"/> | SÍ <input type="checkbox"/> | * ¿LUXACIONES? |
| | | | NO <input type="checkbox"/> |
| | | | SÍ <input type="checkbox"/> |
| • ¿PLANTILLAS? | NO <input type="checkbox"/> | SÍ <input type="checkbox"/> | • ¿OSTEITIS? |
| | | | NO <input type="checkbox"/> |
| | | | SÍ <input type="checkbox"/> |
| • ¿DESGARROS? | NO <input type="checkbox"/> | SÍ <input type="checkbox"/> | * ¿CALAMBRES MUSCULARES? |
| | | | NO <input type="checkbox"/> |
| | | | SÍ <input type="checkbox"/> |

ANEXO V

SISTEMA DE REGISTRO DEL PROTOCOLO EN CICLOERGÓMETRO

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE TURISMO Y DEPORTE
CENTRO ANDALUZ DE MEDICINA DEL DEPORTE
DELEGACION PROVINCIAL DE GRANADA

| | |
|----------------|--|
| NOMBRE: | |
| Fecha: | |

CICLOERGOMETRO Protocolo 100

| WATIOS | min/ estadio | MIN/ TOTAL | FREC. CARD. | RQ |
|--------|-----------------|---------------|----------------|----|
| 50 W | 3' | 3' | | |
| 100 W | 2' | 5 | | |
| 125 W | 2' | 7 | | |
| 150 W | 2' | 9 | | |
| 175 W | 2' | 11 | | |
| 200 W | 2' | 13 | | |
| 225 W | 2' | 15 | | |
| 250 W | 2' | 17 | | |
| 275 W | 2' | 19 | | |
| 300 W | 2' | 21 | | |
| 325 W | 2' | 23 | | |
| 350 W | 2' | 25 | | |
| 375 W | 2' | 27 | | |
| 400 W | 2' | 29 | | |
| 425 W | 2' | 31 | | |
| 450 W | 2' | 33 | | |
| 475 W | 2' | 35 | | |
| 500 W | 2' | 37 | | |
| 525 W | 2' | 39 | | |
| 550 W | 2' | 41 | | |

CINTA RODANTE Protocolo 101

| KM/hora | min/ estadio | MIN/ TOTAL | FREC. CARD. | RQ |
|---------|-----------------|---------------|----------------|----|
| 5 Km/h | 2' | 2' | | |
| 6 Km/h | 2' | 4' | | |
| 7 Km/h | 2' | 6' | | |
| 8 Km/h | 2' | 8' | | |
| 9 Km/h | 2' | 10' | | |
| 10 Km/h | 1' | 11' | | |
| 11 Km/h | 1' | 12' | | |
| 12 Km/h | 1' | 13' | | |
| 13 Km/h | 1' | 14' | | |
| 14 Km/h | 1' | 15' | | |
| 15 Km/h | 1' | 16' | | |
| 16 Km/h | 1' | 17' | | |
| 17 Km/h | 1' | 18' | | |
| 18 Km/h | 1' | 19' | | |
| 19 Km/h | 1' | 20' | | |
| 20 Km/h | 1' | 21' | | |
| 21 Km/h | 1' | 22' | | |
| 22 Km/h | 1' | 23' | | |
| 23 Km/h | 1' | 24' | | |
| 24 Km/h | 1' | 25' | | |

| | |
|---------------------------------|--|
| TENSION ARTERIAL MÁXIMA: | |
| RESPUESTA TENSIONAL: | |
| VO_{2max}: | |
| UMBRAL ANAEROBICO: | |

RECUPERACION

| tiempo | frec. cardiaca | RQ | Lactato |
|--------|----------------|----|---------|
| 1' | | | |
| 2' | | | |
| 3' | | | |

OBSERVACIONES:

ANEXO VI

AUTORIZACIÓN PARA LA PRUEBA DE ESFUERZO MÁXIMA

JUNTA DE ANDALUCÍA
JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE TURISMO Y DEPORTE
Centro Andaluz de Medicina del Deporte
DELEGACIÓN PROVINCIAL DE GRANADA

D./D^a. _____, con D.N.I. nº _____

Doy mi consentimiento para ser sometido a una prueba de esfuerzo con el fin de evaluar mi capacidad funcional. Para ello, declaro no tener conocimiento de padecer ninguna enfermedad que lo contraindique y haber sido informado del protocolo a realizar y de los posibles riesgos que este tipo de pruebas implican.

Asimismo, conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de Diciembre, **autorizo** al Centro Andaluz de Medicina del Deporte al uso reglamentario con fines asistenciales de mis datos personales y reservándome los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los mismos.

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| <i>FECHA:</i> | <i>FIRMA</i> |
| <i>CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES:</i> | |

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| <i>FECHA:</i> | <i>FIRMA</i> |
| <i>CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES:</i> | |

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| <i>FECHA:</i> | <i>FIRMA</i> |
| <i>CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES:</i> | |

Hospital San Juan de Dios, 2º patio
C/ San Juan de Dios, s/n. 18001-GRANADA
Teléfono 958291426

Firma: Edmundo

ANEXO VII

HEMOGRAMA Y BIOQUÍMICA



HOSPITAL UNIVERSITARIO "Virgen de las Nieves" GRANADA
Servicio de Análisis Clínicos



Apellido 1º

 Apellido 2º

 Nombre

Fecha Nacimiento: / / Sexo H / M
 Hº. Clínica: Edad:
 Telf. contacto: N° SS/TASS

Fecha:/...../.....

Reservado a Etiqueta
Código de Barras

- HOSPITAL
 Residencia HMQ
 Traumatología HRT
 Maternal HMI

Habitación:

Doctor/a: Código Médico:
 N° Colegiado: Firma:
 Diagnóstico / Tratamiento:

CONSULTAS EXTERNAS
 Centro:
 Servicio:
 Consulta n.º:

ATENCIÓN PRIMARIA Hospital San Juan de Dios
 Centro de Salud de MEDICINA DEPORTIVA

HEMATOLOGÍA

1 Hemograma 2 Form. Leucocitaria 3 Velocidad sedimentación

BIOQUÍMICA DE SANGRE

| | | | | |
|--|---|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> 101 Glucosa | <input type="checkbox"/> 102 Creatinina | <input type="checkbox"/> 103 Urea | <input type="checkbox"/> 104 Acido úrico | <input type="checkbox"/> FERRITINA |
| <input type="checkbox"/> 111 Colest. total | <input type="checkbox"/> 132 HDL colesterol | <input type="checkbox"/> 133 LDL colesterol | <input type="checkbox"/> 110 Triglicéridos | |
| <input type="checkbox"/> 105 GOT/AST | <input type="checkbox"/> 106 GPT/ALT | <input type="checkbox"/> 109 Gamma GT | <input type="checkbox"/> 118 CPK | <input type="checkbox"/> 119 LDH |
| <input type="checkbox"/> 131 Calcio | <input type="checkbox"/> 114 Fósforo | <input type="checkbox"/> 112 F. Alcalina | <input type="checkbox"/> 129 Amilasa | <input type="checkbox"/> 116 Lipasa |
| <input type="checkbox"/> 130 Prot. Totales | <input type="checkbox"/> 115 Hierro | <input type="checkbox"/> 107 F. Acida Total | <input type="checkbox"/> 125 F. Acida Prost. | <input type="checkbox"/> 117 Colinesterasa |
| <input type="checkbox"/> 156 ASLO | <input type="checkbox"/> 157 PCR | <input type="checkbox"/> 158 RF | <input type="checkbox"/> 126 Bilirubina Total | <input type="checkbox"/> 127 Bilirubina D |
| <input type="checkbox"/> 134 Sodio | <input type="checkbox"/> 135 Potasio | <input type="checkbox"/> 136 Cloro | | |

BIOQUÍMICA DE ORINA

| | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 14 Anormales | <input type="checkbox"/> 15 Orina 24h | <input type="checkbox"/> 148 Sodio | <input type="checkbox"/> 149 Potasio | <input type="checkbox"/> 150 Cloro |
| <input type="checkbox"/> 147 Amilasa | <input type="checkbox"/> 124 Calcio | <input type="checkbox"/> 139 Fósforo | <input type="checkbox"/> 141 Urea | <input type="checkbox"/> 142 Creatinina |

HECES

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> 123 Sangre oculta (heces) | <input type="checkbox"/> 140 Digestión | <input type="checkbox"/> 121 Dosificación HCG | <input type="checkbox"/> 122 Test embarazo | <input type="checkbox"/> 143 Ácido úrico |
|--|--|---|--|--|

NO FOTOCOPIAR. USAR ORIGINALES PARA EVITAR PROBLEMAS DE LECTURA

ANEXO VIII

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Doy mi consentimiento para participar en el estudio, habiendo sido informado sobre el producto EXPLY, formulación que contiene Extracto de fronde de *Phlebodium decumanum* (250 mg) y Rizoma de *Phlebodium decumanum* (150 mg) y sobre sus efectos beneficiosos cuando se utiliza como complemento dietético en la prevención del cansancio y la fatiga física que pueden sobrevenir en períodos de ejercicio físico intenso, así como en la recuperación, tras períodos prolongados de entrenamiento. Estoy igualmente informado de la ausencia de efectos secundarios de esta formulación y de los resultados negativos obtenidos en los controles de dopaje.

En Granada a ____ de _____ de 20__

Fdo.

ANEXO IX

ESCALA DE BORG

| | |
|-----------------|-----|
| NADA | 0 |
| LIGERÍSIMO | 0.5 |
| MUY LIGERO | 1 |
| BASTANTE LIGERO | 2 |
| MODERADO | 3 |
| ALGO DURO | 4 |
| DURO | 5 |
| MUY DURO | 7 |
| DURÍSIMO | 10 |