

## Biomarcadores de la actividad física y del deporte

Gonzalo Palacios<sup>1,2</sup>, Raquel Pedrero-Chamizo<sup>1</sup>, Nieves Palacios<sup>3</sup>, Beatriz Maroto-Sánchez<sup>1</sup>, Susana Aznar<sup>4</sup>,  
Marcela González-Gross<sup>1,2</sup>; en representación del grupo de investigación EXERNET

<sup>1</sup>Grupo de Investigación ImFINE. Universidad Politécnica de Madrid. <sup>2</sup>CIBERobn. Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición CB12/03/30038). Instituto de Salud Carlos III. <sup>3</sup>Consejo Superior de Deportes (CSD). Madrid. <sup>4</sup>Grupo de Investigación PAFS. Universidad de Castilla-La Mancha. España.

### Resumen

Tradicionalmente, los biomarcadores han sido de interés en las ciencias del deporte para medir el rendimiento, el progreso en el entrenamiento y para identificar el sobreentrenamiento. Durante los últimos años, cada vez hay mayor interés en evaluar los efectos relacionados con la salud que se producen en el organismo debidos a una actividad física regular y al deporte. El valor o la concentración de un biomarcador depende de muchos factores, como el grado de entrenamiento, el grado de fatiga y del tipo, la intensidad y la duración del ejercicio, aparte de la edad y del sexo. La mayor parte de los biomarcadores se miden en sangre, orina y saliva. Una de las principales limitaciones que presentan los biomarcadores bioquímicos es la falta de valores de referencia adaptados específicamente para deportistas y personas físicamente activas. Las concentraciones pueden variar considerablemente de los valores de referencia normales. Por lo tanto, es importante adaptar los valores de referencia siempre y cuando sea posible y controlar a cada sujeto regularmente, con el fin de establecer su propia escala de referencia. Otros biomarcadores útiles son la composición corporal (específicamente masa muscular, masa grasa, peso), la condición física (capacidad cardiorrespiratoria, fuerza, agilidad, flexibilidad), frecuencia cardíaca y presión arterial. Dependiendo de la finalidad, será conveniente analizar uno o varios biomarcadores. Para esta revisión, profundizaremos en los biomarcadores que se emplean para evaluar condición física, fatiga crónica, sobreentrenamiento, riesgo cardiovascular, estrés oxidativo e inflamación.

Palabras clave: *Condición física. Salud. Rendimiento. Biomarcador.*

### Introducción

Un biomarcador (marcador biológico) es un producto o sustancia medible del organismo que se utiliza como indicador del estado biológico para determinar objetivamente procesos fisiológicos o patológicos en el organismo, que ocurren en la salud, enfermedad o en diferentes situaciones. En el ámbito deportivo, los biomarcadores son pará-

### BIOMARKERS OF PHYSICAL ACTIVITY AND EXERCISE

#### Abstract

Traditionally, biomarkers have been of interest in sports in order to measure performance, progress in training and for identifying overtraining. During the last years, growing interest is set on biomarkers aiming at evaluating health-related aspects which can be modulated by regular physical activity and sport. The value or concentration of a biomarker depends on many factors, as the training status of the subject, the degree of fatigue and the type, intensity and duration of exercise, apart from age and sex. Most of the biomarkers are measured in blood, urine and saliva. One of the main limitations for biochemical biomarkers is that reference values for blood concentration of biomarkers specifically adapted to physically active people and athletes are lacking. Concentrations can differ widely from normal reference ranges. Therefore, it is important to adapt reference values as much as possible and to control each subject regularly, in order to establish his/her own reference scale. Other useful biomarkers are body composition (specifically muscle mass, fat mass, weight), physical fitness (cardiovascular capacity, strength, agility, flexibility), heart rate and blood pressure. Depending on the aim, one or several biomarkers should be measured. It may differ if it is for research purpose, for the follow up of training or to prevent risks. For this review, we will get deeper into the biomarkers used to identify the degree of physical fitness, chronic stress, overtraining, cardiovascular risk, oxidative stress and inflammation.

Key words: *Physical fitness. Health. Performance. Biomarker.*

metros fundamentales que nos permiten evaluar el impacto que tiene el ejercicio físico sobre los diferentes tejidos y órganos<sup>1</sup>. De esta manera, se pueden estimar parámetros de evaluación del grado de daño muscular, de hidratación/deshidratación, de inflamación, de daño oxidativo etc., que facilitan la evaluación de la respuesta del organismo de los deportistas a las diferentes cargas de ejercicio o entrenamiento que se estén llevando a cabo. La concentración de un biomarcador depende del grado de fatiga y del tipo y duración del ejercicio. En el caso de los biomarcadores de fatiga muscular son diferentes para ejercicios de 20s (demanda de energía anaeróbica de hasta el 90%), en comparación con el ejercicio que dura de 20s a 1 min (energía aeróbica y anaeróbica) o ejercicios que duran más de 1 min (energía aeróbica de más del 50%). La intensidad del ejercicio también puede influir en la concentra-

Correspondencia: Marcela González-Gross.  
ImFINE Research Group.  
Departamento de Salud y Rendimiento Humano.  
Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte-INEF.  
Universidad Politécnica de Madrid.  
C/ Martín Fierro 7.  
28040 Madrid. España.  
E-mail: marcela.gonzalez.gross@upm.es

ción del biomarcador. La mayoría de los biomarcadores se miden en sangre, orina y saliva. En deportes de élite se prefiere trabajar con procedimientos de extracción no invasivos y por ello se utilizan la orina y la saliva como tipo de muestra. Otros biomarcadores de gran utilidad son los de composición corporal (especialmente masa muscular, masa grasa, peso), condición física (capacidad cardiovascular, fuerza, agilidad, flexibilidad), frecuencia cardíaca y presión arterial. Dependiendo del objetivo, se deberán analizar uno o una combinación de varios biomarcadores.

## Interés

Tradicionalmente, los biomarcadores han sido de un alto interés a la hora de medir el rendimiento, el progreso del entrenamiento o la existencia de sobreentrenamiento en deportistas<sup>2</sup>. En estos últimos años, este interés por los biomarcadores se ha ampliado a la evaluación de la condición física y a sus aspectos relacionados con la salud<sup>3</sup>. Actualmente las autoridades sanitarias promueven la realización de ejercicio físico, y por ello es importante que una persona no entrenada pueda conocer la respuesta fisiológica a dicho ejercicio por parte de su organismo. En esta revisión nos centraremos en algunos de los biomarcadores comúnmente utilizados para evaluar la condición física y para alertarnos de un posible estrés físico continuo, sobreentrenamiento, riesgo de eventos cardiovasculares adversos, estrés oxidativo intenso o inflamación prolongada.

## Controversia

Existe una cierta controversia respecto a si los marcadores bioquímicos son realmente útiles para el seguimiento del progreso en el entrenamiento y en la adaptación a este. De hecho, algunos entrenadores no aplican el análisis de biomarcadores a la hora de preparar la temporada de entrenamientos<sup>2</sup>. Menos controversia existe en cuanto a la utilidad de los biomarcadores para identificar situaciones de riesgo como pueden ser el sobreentrenamiento, deficiencias de nutrientes, etc. Por desgracia, no existe un único biomarcador estándar para el seguimiento de la mayoría de los procesos fisiopatológicos del ejercicio y por ello el análisis de varios de ellos es necesario.

## Limitaciones

No existen valores de referencia de biomarcadores en sangre adaptados específicamente a sujetos físicamente activos y atletas. Tanto es así que en la mayoría de los casos se utilizan intervalos de referencia establecidos por el fabricante del ensayo correspondiente y que han sido obtenidos a partir de adultos sanos. En nuestra opinión, esto puede suponer una errónea clasificación del sujeto y una malinterpretación de los resultados del análisis bioquímico. Por ello llevamos tiempo trabajando

para establecer unos rangos de referencia que se adecuen a atletas de diferentes deportes. Hay que tener en mente que ciertas concentraciones de biomarcadores pueden ser normales para sujetos entrenados o deportistas de élite, y sin embargo ser patológicos en personas sedentarias o no entrenadas. Por tanto, es importante establecer rangos de referencia adaptados al ejercicio y realizar un seguimiento analítico de cada individuo para establecer sus propios valores de normalidad.

## Marcadores de condición física

La condición física es un conjunto de atributos que posee o alcanza una persona y que están relacionados con la capacidad de dicha persona para realizar las diferentes actividades físicas diarias o práctica de ejercicio sin experimentar fatiga. La condición física no es sólo un parámetro predictor de morbilidad y mortalidad en relación a las enfermedades cardiovasculares<sup>4</sup>, sino que está considerada hoy en día como marcador fundamental de salud ya que su medición abarca la mayor parte de las funciones del organismo (locomotor, cardiorrespiratoria, hematocirculatorio, psiconeurológico y endocrino-metabólico), las cuales participan en el desempeño de la actividad física diaria y del ejercicio<sup>3</sup>. La condición física está en parte determinada genéticamente, pero también puede estar muy influenciada por factores ambientales, como el ejercicio físico, sedentarismo, estilos de vida perjudiciales, etc.

Las componentes de la condición física se pueden diferenciar entre las relacionadas directamente con la salud de las relacionadas con el rendimiento físico, siendo estas primeras más importantes de cara a la salud pública que las segundas<sup>5</sup>. Según Bouchard et al.<sup>1</sup>, las componentes relacionadas con la salud de un individuo incluye la componente cardiorrespiratoria (potencia aeróbica máxima o función cardíaca), una componente muscular (fuerza, potencia o resistencia muscular), una componente motor (agilidad, equilibrio o coordinación), una componente morfológica (composición corporal, densidad ósea o flexibilidad) y una componente metabólica (tolerancia a la glucosa, metabolismo de lípidos y lipoproteínas u oxidación de sustratos característicos)<sup>6</sup>. Hay numerosas pruebas para medir la condición física que van desde las técnicas sencillas de autoevaluación con una prueba de campo hasta las pruebas de laboratorio más sofisticadas. Uno puede optar por emplear una medida diferente en función de los objetivos específicos de la investigación y de las limitaciones del presupuesto.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera el máximo consumo de oxígeno ( $VO_{2\text{máx}}$ ) como el mejor indicador del estado cardiorrespiratorio<sup>7</sup> y se puede estimar mediante una prueba máxima o sub-máxima. Con respecto a la componente muscular, la prueba de fuerza de manos es la prueba de fuerza más utilizada para evaluar la condición física y su medida sirve como predictor de morbilidad y mortalidad<sup>8</sup>. La agilidad, el equilibrio, la velocidad o la coordinación están incluidos en la componente motor. La agilidad es una combinación de velocidad,

potencia, equilibrio y coordinación<sup>3</sup>. Para la medida del equilibrio estático, el equilibrio sobre una sola pierna con los ojos cerrados o abiertos es una buena alternativa. La flexibilidad es una componente morfológica. En la figura 1 se muestran algunas de las pruebas físicas que se pueden realizar para determinar varias de estas componentes.

Por otro lado, se requieren valores de referencia para todas las franjas de edad para su uso en práctica clínica. Algunos estudios importantes (desde el punto de vista del número de sujetos) van en esa dirección y han permitido establecer intervalos de referencia para adolescentes españoles (estudio AVENA) y europeos (estudio

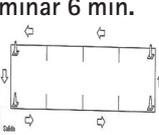
Prueba	Capacidad valorada	Descripción
<b>Equilibrio monopodal</b> 	Equilibrio estático	Tiempo (segundos) durante el cual el participante mantiene el equilibrio sobre un solo pie. El tiempo máximo de la prueba será de 60 seg.
<b>Chair stand</b> 	Fuerza en el miembro inferior	Número de repeticiones que el participante se levanta y se sienta en una silla (repeticiones completas) durante 30 segundos, con los brazos cruzados en el pecho
<b>Arm curl</b> 	Fuerza en el miembro superior	Número de repeticiones realizando flexiones y extensiones de codo durante 30 segundos sosteniendo una mancuerna
<b>Chair sit-and-reach</b> 	Flexibilidad en miembro inferior	Sentado en el borde de una silla, extender una pierna y tratar de alcanzar la punta del pie. Se mide la distancia (cm) desde los dedos de la mano hasta la punta del pie
<b>Back scratch</b> 	Flexibilidad en miembro superior	Una mano sobre el hombro y la otra en la parte media de la espalda tratar de unirse. Se mide la distancia (cm) entre los dedos de ambas manos
<b>8-foot-and-go</b> 	Agilidad/equilibrio dinámico	Tiempo mínimo necesario para levantarse de una silla, rodear un cono situado a 2,45 metros, rodearle, y volver a sentarse en la silla
<b>30 m andando</b> 	Velocidad al caminar	Tiempo mínimo requerido en caminar 30 metros
<b>Caminar 6 min.</b> 	Capacidad aeróbica	Metros totales caminados durante 6 minutos alrededor de un recorrido marcado de 46 metros

Fig. 1.—Algunas de las pruebas utilizadas para evaluar la condición física (modificado de referencia 9).

HELENA)<sup>3</sup>, mientras que los trabajos de Rikli y Jones lo han hecho para mayores americanos y el estudio EXER-NET<sup>9</sup> para mayores españoles.

## Marcadores de fatiga y estrés crónico

### *Cortisol*

El cortisol es una hormona esteroide sintetizada a partir del colesterol por las enzimas del citocromo P450 situado en la corteza suprarrenal. Su concentración sigue un ritmo circadiano: a medianoche los niveles de cortisol en sangre son muy bajos (a veces incluso indetectables) y aumentan a lo largo de la noche hasta alcanzar un máximo por la mañana. Este ritmo está regulado por el principal oscilador circadiano en el núcleo supraquiasmático que se encuentra en el hipotálamo<sup>10</sup>. El cortisol contrarresta el efecto de la insulina favoreciendo altos niveles de glucosa en sangre mediante estimulación de la gluconeogénesis, la vía metabólica por la cual se sintetiza glucosa a partir del oxalacetato. La presencia de cortisol activa la expresión de las enzimas esenciales para la gluconeogénesis, facilitando el aumento de producción de glucosa. Por otro lado, también estimula la síntesis de glucógeno en el hígado, lo que hace que disminuyan los niveles netos de azúcar en la sangre. Por lo tanto, el cortisol regula minuciosamente el nivel de glucosa que circula a través del torrente sanguíneo: cuando el nivel de azúcar en la sangre se va agotando (por ejemplo durante el ayuno) el cortisol asegura una concentración basal de glucosa mediante activación de la gluconeogénesis<sup>11</sup>.

El cortisol muestra otras funciones metabólicas. Entre otros, permite una correcta regulación del pH del líquido extracelular. Cuando las células pierden demasiado sodio, se acelera la tasa de excreción de potasio. Por lo tanto, el cortisol regula la acción celular de las bombas de sodio-potasio para llegar a un equilibrio de iones después de un evento desestabilizador<sup>11</sup>. El efecto atenuante del cortisol sobre la respuesta inmunitaria también ha sido bien documentado. Los linfocitos T son activados por citocinas (interleucinas) a través de vías de señalización. El cortisol impide que los receptores en los linfocitos T reconozcan las interleucinas, reduciendo la proliferación de estas células y por tanto frenando la inflamación. Del mismo modo reduce la inflamación debido a la inhibición de la secreción de histamina. La capacidad del cortisol en disminuir la respuesta inmune puede hacer que las personas que sufren de estrés crónico sean más vulnerables a infecciones<sup>12</sup>. Si bien es importante que las glándulas suprarrenales secreten más cortisol en respuesta a estrés psíquico o físico, también es fundamental que los niveles de cortisol vuelvan a los valores basales una vez termine el evento traumático. Por desgracia, en el caso de algunos atletas, la respuesta al estrés debido a un ejercicio intenso está activada tan a menudo, que las vías metabólicas no siempre tienen la oportunidad de volver a una situación normal. Esto puede conducir a problemas de salud, como pueden ser el estrés y la fatiga crónicos.

Un tipo de muestra muy utilizado para medir el cortisol es la saliva. Los niveles de cortisol en saliva post-ejercicio,

comparado con los niveles pre-ejercicio, son significativamente diferentes en función de la intensidad de dicho ejercicio<sup>13,14</sup>. Por ejemplo, inmediatamente después de un ejercicio de resistencia de alta intensidad, el cortisol en saliva muestra una elevación significativa de 97% respecto a los valores basales, mientras que no se observa ninguna diferencia cuando la intensidad del ejercicio es muy baja<sup>15</sup>. Además de la intensidad, otro factor que puede afectar a la respuesta del cortisol en saliva es el nivel de entrenamiento del sujeto<sup>16</sup>. Atletas altamente entrenados muestran una correlación inversa significativa con el rendimiento neuromuscular. Kraemer et al.<sup>17</sup> a través de su estudio sobre los niveles de cortisol en jugadores de fútbol, han mostrarlo que atletas que al inicio de la temporada tenían niveles altos de cortisol mostraban una mayor tendencia a empeorar en su rendimiento a lo largo de toda la temporada. Se han hallado resultados similares en corredores de larga distancia<sup>18</sup>. Sin embargo, cuando la correlación fue evaluada durante un período de tiempo más corto, una notable tendencia positiva fue observada entre los corredores con mayores concentraciones de cortisol en saliva y los que presentaban mejor rendimiento muscular. Se necesitan pues más estudios para poder explicar estas tendencias opuestas dependiendo del tiempo de medida.

### *Testosterona*

La testosterona es una hormona esteroide del grupo andrógeno que facilita el incremento de la masa y la fuerza muscular, aumenta la combatividad y agresividad de los deportistas y permite una mayor disminución de la grasa muscular. Los valores considerados normales, son de 300-1,000 ng/dL en los hombres y de 15-70 ng/dL en mujeres. Un aumento desproporcionado de la respuesta fisiológica al estrés, induce un incremento de la secreción de cortisol que podría a su vez inhibir la producción de testosterona. La relación cortisol/testosterona es un índice utilizado para medir la fatiga crónica en el deportista<sup>16</sup>.

## Marcadores de sobreentrenamiento

### *Lactato*

Los músculos siempre producen lactato, incluso en reposo (0,8-1,5 mmol/L), pero su concentración va en aumento en paralelo con la intensidad del ejercicio. A una cierta intensidad el lactato aumenta de forma exponencial hasta alcanzar lo que se denomina umbral de lactato, el cual se produce a una concentración en sangre de lactato de 4.0 mmol/L (media). La fatiga aparece rápidamente si se está por encima del límite de umbral de lactato, mientras que los esfuerzos realizados por debajo de este límite pueden ser sostenidos durante horas cuando los atletas están muy bien entrenados. Este entrenamiento permite también subir el umbral de lactato hasta el nivel más alto posible desde el punto de vista de las características genéticas de cada sujeto. Sin

embargo, realizar gran parte del entrenamiento al límite del umbral de lactato o por encima de él puede traer consigo un sobreentrenamiento. Así, la medición de lactato en sangre se utiliza para determinar no sólo el umbral de lactato, sino también la correcta intensidad del ejercicio y el tiempo necesario para la recuperación. Esta es una prueba utilizada comúnmente, tanto por investigadores como por entrenadores. Puede ser considerada como el actual "estándar de oro" para decidir la intensidad del ejercicio y para determinar si el entrenamiento está produciendo el efecto fisiológico deseado.

Brevemente, la contracción muscular se inicia con un impulso eléctrico del cerebro, que se transmite a las células musculares por medio de la acetilcolina liberada en las sinapsis de la neurona motora. Esto produce un cambio en el potencial de la membrana debido a la fuga de los iones de potasio al espacio extracelular, lo que permite a su vez que los iones de calcio sean liberados del retículo endoplasmático y finalmente se desencadene la contracción de la fibra muscular. Pero en el transcurso de ejercicios de alta intensidad o prolongados en el tiempo, los iones de potasio salen continuamente fuera de la célula del músculo al espacio extracelular, causando un efecto despolarizante de la membrana, ya que la diferencia de carga entre el interior y el exterior de la célula disminuye. Como consecuencia de ello, las corrientes eléctricas tienen una mayor dificultad para actuar haciendo que las contracciones musculares sean más débiles. Estudios recientes han demostrado que, lejos de causar fatiga muscular en el ejercicio, la producción de lactato previene la fatiga, contrarrestando los efectos de despolarización producida por la salida de iones potasio<sup>19</sup>.

### *Creatina fosfoquinasa (CK)*

La CK aumenta durante el ejercicio físico por ruptura de las fibras musculares estriadas. Su elevación es proporcional a la intensidad y duración del ejercicio, pero existe una adaptación en el entrenamiento, que facilita que en personas entrenadas se eleve menos que en sedentarias. Valores elevados respecto al basal, indican trauma o sobreentrenamiento y su concentración puede ser utilizada para monitorizar la vuelta a la actividad normal de atletas que hayan sufrido una lesión muscular anterior<sup>20</sup> (tabla I).

### *Creatinina*

La creatinina es un producto final del metabolismo muscular. Se origina a partir de la degradación de la creatina muscular que a su vez se produce por hidrólisis del fosfato de creatina, por acción de la CK. La eliminación de creatinina en el cuerpo humano tiene lugar casi exclusivamente a través de la filtración glomerular, siendo un importante índice de función renal. Su excreción renal, a diferencia de la urea, no depende de la diuresis. A demás es prácticamente constante en cada individuo con casi independencia de la dieta, siendo la masa muscular el factor más condi-

**Tabla I**  
*Estado de entrenamiento en función de los niveles de CK*

<i>Concentración de CK</i>	<i>Interpretación</i>
200 UI	Adaptación al entrenamiento
200-250 UI	Niveles elevados de entrenamiento
> 300 UI	Posible sobreentrenamiento y daño muscular

cionante. Comúnmente, la creatinina se mide para evaluar si la función renal es adecuada o si por el contrario existe insuficiencia de dicho órgano. Sin embargo, en los deportistas, no se han definido nunca valores específicos sino que se utilizan los mismos rangos de normalidad que para la población normal, que van por ejemplo de 0,7 a 1,3 mg/dl para hombres adultos. Los deportistas, al tener una carga de entrenamiento elevada y diferente según el momento de la temporada, pueden presentar modificaciones en los niveles de creatinina debido a cambios en la homeostasis del organismo, lo que puede dar lugar a errores en los parámetros bioquímicos y hematológicos<sup>2</sup>. Por ello, en deportistas, lo más común en un caso de creatinina elevada suele ser el resultado un alto grado de entrenamiento o incluso de un sobreentrenamiento puntual, más que de una situación de patología renal. Por tanto, un valor de creatinina nunca debe tomarse de manera absoluta, puesto que un deportista joven puede presentar hasta 1,4 mg/dl sin padecer enfermedad renal, mientras que una mujer con 1,2 mg/dl sí que puede encontrarse en una situación patológica. Por ello, la interpretación de la creatinina deber realizarse individualmente, teniendo en cuenta el sexo, edad y peso del paciente.

### *Amoniaco*

En los deportistas, la acumulación de amoniaco en sangre depende de la intensidad del ejercicio. Durante la práctica de ejercicio físico, los dos principales mecanismos por los que se acumula amoniaco son la resíntesis de ATP a partir de la degradación de fosfocreatina y la desaminación de aminoácidos. El aumento de amoniaco está relacionado con las fibras rápidas; por ello un análisis de amoniaco puede servir como marcador del tipo de fibras reclutadas para ese ejercicio así como marcador del esfuerzo muscular intenso. El rango normal de amoniaco es de 15 a 45 mg/dL. Así, valores elevados de amoniaco en sangre nos indican una respuesta fisiológica propia de un sprinter (metabolismo puramente anaeróbico), mientras que un índice más bajo correspondería a corredores de medias o largas distancias (metabolismo predominantemente aeróbico)<sup>21</sup>.

### *Lactato deshidrogenasa (LDH)*

La lactato deshidrogenasa, o LDH es una enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, pero su presencia es mayor en el corazón, hígado, riño-

nes, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones. Participa en el metabolismo energético anaerobio, reduciendo el piruvato procedente de la glucólisis a lactato. Cuando existe daño muscular o lo que es lo mismo, destrucción de fibras musculares, los niveles de LDH en suero aumentan considerablemente. Además, la LDH tiene una gran variedad de isoenzimas que son específicas de diferentes tejidos, lo que aporta más información sobre la procedencia del daño muscular<sup>20</sup>.

### Ácido úrico

Es el producto terminal del metabolismo de las purinas y aumenta después del ejercicio intenso. Su concentración debe ser estable durante la temporada de competición. La elevación de sus niveles puede deberse a un entrenamiento intenso, condiciones de demanda energética elevada, pequeñas roturas musculares como consecuencia de un sobreentrenamiento o aumento de la ingesta de determinados alimentos como la avena, u otros suplementos y preparados destinados a la ganancia de masa muscular. Sin embargo, la medición del ácido úrico en el control del entrenamiento no es una necesidad especial<sup>21</sup>.

### Marcadores de riesgo cardiovascular

#### *Homocisteína (Hcy)*

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido con un grupo sulfhidrilo derivado de la metionina. En el ciclo de la metionina esta se convierte en S-adenosil metionina y Hcy. La hiperhomocisteinemia (altos niveles de Hcy en sangre) puede ser clasificada en tres estadios en función de la concentración de Hcy: moderada (para concentraciones entre 16 y 30  $\mu\text{m/L}$ ), intermedia (31-100  $\mu\text{m/L}$ ) y grave (para concentraciones superiores a 100  $\mu\text{m/L}$ ). La hiperhomocisteinemia puede estar causada por trastornos en el metabolismo de la Hcy, principalmente cuando existe deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, vitamina B<sub>6</sub> o folato, puesto que estas coenzimas tienen un papel fundamental en la regulación enzimática<sup>22</sup>. Pero también puede estar provocada por otros factores independientes de la dieta como son trastornos genéticos en el metabolismo de la metionina y la homocisteína, incluyendo los polimorfismos de genes asociados a la cistationina beta-sintetasa, la metionina sintetasa y la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)<sup>21</sup>. Niveles elevados de Hcy están asociados al riesgo de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas que afectan al sistema nervioso central, tales como la epilepsia, enfermedad de Alzheimer y demencia<sup>23</sup>.

Son varios los mecanismos propuestos para explicar la toxicidad de la Hcy. En esta revisión sólo se describen los dos principales. El primero de ellos está en relación con el estrés oxidativo. La oxidación del grupo tiol terminal de la Hcy cuando esta está unida a otra proteína (puente disulfuro) o a otra molécula de Hcy, produce un aumento de la

producción de especies reactivas. Estos radicales libres inducen la posterior oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos<sup>24</sup> que pueden producir disfunción endotelial y daño de la pared vascular, seguido de activación plaquetaria y formación de trombos. La homocisteinilación representa el segundo mecanismo principal de la toxicidad de la Hcy y consiste en la modificación de la estructura de una proteína debido al puente disulfuro. Esta modificación va en aumento en paralelo con el incremento de las concentraciones de Hcy en sangre y puede provocar la activación del sistema inmune, respuesta inflamatoria autoinmune, toxicidad celular y muerte celular<sup>22</sup>.

Puesto que la actividad física contribuye a reducir los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y la Hcy está estrechamente asociada a este riesgo, teóricamente la Hcy se podría utilizar como biomarcador de salud cardiovascular a la hora de realizar alguna la actividad física. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta ahora en diversos estudios que han intentado asociar ejercicio con descensos de las concentraciones de Hcy han sido contradictorios y a veces no concluyentes. Esto puede deberse a los diferentes tipos de ejercicio, intensidad, duración, entrenamiento, etc. utilizados en cada uno de los estudios. Por ejemplo, un estudio reciente llevado a cabo por Iglesias-Gutierrez et al.<sup>25</sup> ha mostrado que durante un ejercicio intenso existe un incremento de los niveles en sangre de Hcy, pero que estos vuelven a recuperar su valor basal 19 horas después del ejercicio. Debido a este largo periodo de tiempo para alcanzar nuevamente los niveles iniciales de Hcy, las diferencias en tiempo entre el momento de la recogida de la muestra y el del fin del ejercicio podrían explicar estas discrepancias. Por tanto, un punto importante a considerar es la máxima concentración de Hcy alcanzada durante el ejercicio y cuánto tiempo persiste en sangre esta concentración. En este mismo estudio, los autores no observaron ninguna concentración por encima de 15  $\mu\text{mol/L}$ , el límite superior del rango normal de Hcy. Sin embargo, esto no significa que el aumento transitorio observado en Hcy no carezca de relevancia fisiológica ya que un meta-análisis ha mostrado que un incremento promedio de Hcy de 1,9  $\mu\text{mol/L}$  se asociaba a un 16% de mayor riesgo de enfermedad isquémica de corazón<sup>26</sup>. Pero este aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular observada por Wald et al.<sup>26</sup> se referían a una elevación sostenida de Hcy a lo largo del tiempo, mientras que Iglesias-Gutierrez et al.<sup>25</sup> describían una elevación de Hcy como respuesta a un ejercicio agudo.

Una revisión reciente describe los efectos de la actividad física sobre las concentraciones de Hcy, subrayando que una alta actividad física diaria puede ayudar a controlar los niveles de Hcy y así reducir el riesgo de las enfermedades cardiovasculares<sup>27</sup>. Sin embargo, un ejercicio intenso y agudo tiende a aumentar las concentraciones de Hcy<sup>28</sup>. El efecto de entrenamiento aeróbico es más controvertido: el entrenamiento de resistencia parece reducir la concentración de Hcy mientras la aumenta un entrenamiento intenso. Está claro que son necesarios estudios adicionales para poder determinar de los efectos del tipo de ejercicio sobre los valores en sangre de Hcy.

### *Troponina cardiaca*

Son complejos proteínicos que regulan la función contráctil del músculo. Están presentes en el músculo estriado y en el músculo cardíaco. El aumento de los niveles de las isoformas cardíacas (Tnl y TnT) indica que ha habido un daño muscular cardíaco. Son un parámetro de gran utilidad en clínica. Sin embargo, el aumento tras un ejercicio intenso o prolongado, pero con ausencia de secuelas clínicas cardíacas, sugiere un aumento por microlesiones musculares.

### **Marcadores de estrés oxidativo**

#### *Malondialdehído (MDA) y proteínas carbonilo (PC)*

El MDA se forma por la peroxidación lipídica de ácidos grasos insaturados y es un marcador de la degradación oxidativa de la membrana celular. Por su parte, las proteínas carbonilo son el resultado de la oxidación de la albúmina u otras proteínas séricas. MDA y PC son marcadores de daño oxidativo. Los límites de referencia para PC son 0,30-0,36 nmol/mg<sup>29</sup>. PC y MDA son menores en personas entrenadas. Su aumento se traduce como un exceso de estrés del organismo por aumento en las cargas de entrenamiento. Sin embargo, tras la adaptación al entrenamiento de los deportistas sus valores disminuyen.

#### *Superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSH)*

La SOD y la GSH son enzimas antioxidantes, moduladas por la actividad física. El entrenamiento de resistencia de intensidad moderada mejora la actividad de estas enzimas<sup>29</sup>.

#### *Especies reactivas del oxígeno (ERO)*

En relación a las ERO, existe una creciente evidencia de que la presencia continua de altas concentraciones de estos radicales libres es capaz de inducir la expresión de enzimas antioxidantes y otros mecanismos de defensa. En este contexto, los radicales libres pueden ser vistos más como beneficiosos que como perjudiciales, ya que actúan como señales para mejorar las defensas cuando las células están expuestas a altos niveles de estrés oxidativo. Esto se debe en gran parte a la actividad de enzimas antioxidantes endógenas como son glutatión peroxidasa, manganeso superóxido dismutasa (MnSOD), o  $\gamma$ -glutamylcisteína sintetasa. Una de las principales conclusiones que se pueden extraer de los más recientes estudios es que el ejercicio en sí es un antioxidante, ya que el entrenamiento aumenta la expresión de enzimas antioxidantes que a su vez mantiene disminuidas las concentraciones de ERO, siempre y cuando un ejercicio extremo no provoque el desequilibrio entre agentes oxidantes y antioxidantes<sup>29</sup>.

### **Marcadores de inflamación**

#### *Proteína C-reactiva (PCR)*

La proteína C reactiva se origina en el hígado y su nivel se eleva cuando hay inflamación en el organismo. Existen multitud de estímulos que pueden provocar un aumento de la PCR como infección, trauma, cirugía, condiciones inflamatorias crónicas, etc. En el ámbito del deporte, una actividad física intensa puede provocar un aumento de la PCR. Sin embargo, el entrenamiento continuado provoca una reducción de los niveles basales de PCR por diferentes mecanismos y como consecuencia de procesos que subyacen a la adaptación al entrenamiento (mejora de la función endotelial, disminución de la producción de citocinas inflamatorias, efectos antioxidantes, aumento de la sensibilidad a la insulina). Niveles elevados de PCR después de un entrenamiento pueden ser indicativos de una mala adaptación a este o a un sobreentrenamiento, probablemente debido a procesos de estrés oxidativo (inflamación). Por lo general, una vez que el sujeto está adaptado al entrenamiento los valores de PCR se normaliza<sup>30</sup>.

#### *Interleucina-6 (IL-6)*

IL-6 es una molécula antiinflamatoria e implicada en la regulación de la respuesta inflamatoria aguda. Posee receptores específicos a nivel del tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. En el tejido adiposo incrementa la lipólisis y mejora la sensibilidad a la insulina, en el hígado aumenta la glucogenólisis y en el músculo esquelético mejora considerablemente la sensibilidad a la insulina y la glucogénesis. Las sesiones de ejercicio intenso aumentan las concentraciones plasmáticas de IL-6 hasta 100 veces, lo cual asociado a su acción sobre el tejido adiposo, el hígado y el músculo, aporta aún más al efecto beneficioso del ejercicio<sup>30</sup>.

#### *Leucocitos*

Los leucocitos son células del sistema inmune que se forman en la médula ósea y en el tejido linfóide. Después de ser sintetizados son transportados por la sangre a diferentes partes del organismo, donde ejercen sus funciones. El valor fundamental de los leucocitos estriba en que son transportados específicamente a zonas donde hay inflamación, proporcionando así una defensa rápida y enérgica contra cualquier posible agente infeccioso. El ejercicio provoca una leucocitosis transitoria, cuya magnitud está relacionada directamente con la intensidad del mismo, es más pronunciada en respuesta a ejercicios máximos, e inversamente con el nivel de forma física ya que es más acusada en sujetos sin entrenar que en sujetos entrenados. El valor de leucocitos aumenta hasta cuatro veces y puede mantenerse hasta 24 horas después del ejercicio. Por otra parte, el ejercicio no tiene efecto a largo plazo sobre las cifras de leucocitos en

reposo que, por lo tanto, son normales en los individuos entrenados.

## Conclusiones

Los biomarcadores son una herramienta útil para la evaluar y monitorizar la fatiga muscular. No obstante, existe controversia respecto a que parámetros son más relevantes para este propósito. Los más investigados y aplicados a la fatiga muscular son el lactato sérico y la IL-6. Asimismo el amoniaco, leucocitos y parámetros de estrés oxidativo, están ganando más importancia. Lo biomarcadores de fatiga muscular podrían ser una herramienta de pronóstico para identificar a sujetos que tienen mayor riesgo de ver disminuida su fuerza, aunque no se sabe si bajando estos biomarcadores puede ser una intervención que prevenga o mejore la pérdida de la fuerza muscular durante el ejercicio. El ejercicio físico, en particular, tiene una importante influencia en los biomarcadores inflamatorios más ampliamente utilizados, incluyendo la PCR y la IL-6. Por último reseñar que la medida de los componentes de la condición física debería ser incluida con el fin de monitorizar el progreso y adaptación al entrenamiento ya que la condición física está considerada como uno de los principales marcadores de la salud.

## Agradecimientos

El grupo de Investigación EXERNET ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (DEP2005-00046/ACTI).

## Referencias

1. Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T. Physical activity; fitness and health: International proceedings and consensus statement. Champaign Ill: Human Kinetics; 1994.
2. Calderón Montero FJ, Benito Peinado PJ, Melendez Ortega A, González-Gross M. Control biológico del entrenamiento de resistencia. *Rev Int Cienc Deporte* 2006; 2: 65-87.
3. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (1): 1-11.
4. Dhoble A, Lahr BD, Allison TG, Kopecky SL. Cardiopulmonary fitness and heart rate recovery as predictors of mortality in a referral population. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(2).
5. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; 100 (2): 126-31.
6. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, Martens M, Huygens W, Troosters T, Beunen G. How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12 (2): 102-14.
7. Shephard RJ, Allen C, Benade AJ, Davies CT, Di Prampero PE, Hedman R et al. The maximum oxygen intake. An international reference standard of cardio-respiratory fitness. *Bull World Health Organ* 1968; 38 (5): 757-64.
8. Stenholm S, Mehta NK, Elo IT, Heliövaara M, Koskinen S, Aromaa A. Obesity and muscle strength as long-term determinants of all-cause mortality—a 33-year follow-up of the Mini-Finland Health Examination Survey. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38 (8): 1126-32.

9. Pedrero-Chamizo R, Gómez-Cabello A, Delgado S, Rodríguez-Llarena S, Rodríguez-Marroyo JA, Cabanillas E, Meléndez A, Vicente-Rodríguez G, Aznar S, Villa G, Espino L, Gusi N, Casajus JA, Ara I, González-Gross M; on behalf of EXERNET Study Group. Physical fitness levels among independent non-institutionalized Spanish elderly: The elderly EXERNET multi-center study. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 55 (2): 406-16.
10. Chan S, Debono M. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010; 1: 129-38.
11. Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, Karamouzis I, D'Angelo V, Marinazzo E et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine* 2012; 41: 415-23.
12. Patterson S, Moran P, Epel E, Sinclair E, Kemeny ME, Deeks SG et al. Cortisol patterns are associated with T cell activation in HIV. *PLoS One* 2013; 26: 8:e63429.
13. Garcin M, Fleury A, Billat V. The ratio HLA:RPE as a tool to appreciate overreaching in young high-level middle-distance runners. *Int J Sport Med* 2002; 23: 16-21.
14. Gorostiaga EM, Grandados C, Ibanez J, Gonzalez-Badillo JJ, Izquierdo M. Effects of an entire season on physical fitness changes in elite male handball players. *Med Sci Sports Exercise* 2006; 38: 357-66.
15. McGuigan MR, Egan AD, Foster C. Salivary cortisol responses and perceived exertion during high intensity and low intensity bouts of resistance exercise. *J Sports Sci Med* 2004; 3: 8-15.
16. Fry AC, Kraemer WJ, Stone MH, Koziris LP, Thrush JT, Fleck SJ. Relationships between serum testosterone, cortisol and weightlifting performance. *J Strength Cond Res* 2000; 14, 338-43.
17. Kraemer WJ, French DN, Paxton NJ, Häkkinen K, Volek JS et al. Changes in exercise performance and hormonal concentrations over a big ten soccer season in starters and nonstarters. *J Strength Cond Res* 2004; 18: 121-8.
18. Balsalobre-Fernández C, Tejero-González CM, del Campo-Vecino J. Relationships between training load, salivary cortisol responses and performance during season training in middle and long distance runners. *PLoS One* 2014; 9(8).
19. Overgaard K, Højfeldt GW, Nielsen OB. Effects of acidification and increased extracellular potassium on dynamic muscle contractions in isolated rat muscles. *J Physiol* 2010; 588: 5065-76.
20. Martín García. Estudio de marcadores bioquímicos de interés en el diagnóstico y pronóstico del síndrome coronario agudo. Doctoral Thesis 2010. Ed: Universidad Complutense de Madrid. ISBN: 978-84-693-4105-6.
21. Testai FD, Gorelick PD. Inherited metabolic disorders and stroke part 2: homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. *Arch Neurol* 2010; 67: 148-53.
22. González-Gross M, Sola R, Castillo MJ, Pietrzik K. Homocisteína y riesgo cardiovascular. *Investigación Clínica* 2002; 5: 219-26.
23. González-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment. *Br J Nutr* 2001; 86 (3): 313-21.
24. Zou CG, Banerjee R. Homocysteine and redox signaling. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 547-59.
25. Iglesias-Gutiérrez E, Egan B, Díaz-Martínez AE, Peñalvo JL, González-Medina A et al. Transient increase in homocysteine but not hyperhomocysteinemia during acute exercise at different intensities in sedentary individuals. *PLoS One* 2012; 7: 1-8.
26. Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Reconciling the evidence on serum homocysteine and ischaemic heart disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e164473.
27. de Souza e Silva A, Gonçalves da Mota MP. Effects of physical activity and training programs on plasma homocysteine levels: a systematic review. *Amino Acids* 2014; 46: 1795-804.
28. Maroto-Sánchez B, Valtueña J, Albers U, Benito PJ, González-Gross M. El ejercicio agudo aumenta las concentraciones de homocisteína en varones físicamente activos. *Nutr Hosp* 2013; 28 (2): 325-32.
29. Shi M, Wang X, Yamanaka T, Ogita F, Nakatani K, Takeuchi T. Effects of Anaerobic Exercise and Aerobic Exercise on Biomarkers of Oxidative Stress. *Environ. Health Prev Med* 2007; 12: 202-08.
30. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Ostrowski K, Schjerling P. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Exerc Immunol Rev* 2001; 7: 18-31.