Respuesta hematológica al ejercicio

Hematologic Response to Exercise

Javier Fernando Bonilla Briceño*

Resumen

El ejercicio físico de intensidad moderada a exhaustiva genera diferentes tipos de respuestas en un individuo, dichas repuestas dependen del tipo y la duración del ejercicio y de si son agudas o crónicas. A nivel funcional afecta los diferentes sistemas corporales, pero dentro de los relativamente menos tenidos en cuenta está el hematológico. De este último la literatura refiere cambios en el volumen sanguíneo, en la actividad y poblaciones de glóbulos blancos, así como modificaciones en la inmunidad celular y humoral, y en el conteo y forma de las plaquetas. Así mismo, y como resultado de estos cambios, también se ha podido determinar cómo el ejercicio modifica desfavorablemente el tiempo de vida de los eritrocitos generando una aparente anemia, que ha sido materia de amplia discusión y que puede, dentro de múltiples factores, estar asociada a hemólisis, la cual a su vez se relaciona con diferentes factores dentro de los que se destacan mecanismos como el osmótico o el estrés oxidativo; sin embargo, lo cierto es que todos estos eventos están fuertemente relacionadas entre sí y pueden determinar y redundar en un menor rendimiento en el practicante de una determinada actividad física, y por supuesto de un deportista.

Palabras clave: anemia, ejercicio, estrés oxidativo, inflamación, hemólisis.

Abstract

Moderate to intensive physical exercise generates different types of response in an individual. These responses depend upon the type of exercise and the duration of it, and they can be acute or chronic. Exercise affects different corporal system, among those is the hematological system. Literature describes changes in the blood volume, changes in the activity and population of white blood cells, as well as modifications in the humoral and cellular immunity, and in the count and shape of blood platelets. Also and as a result of those changes, it has been determined too, that exercise modifies in a negative way the life time of red blood cells, generating an apparent anemia, that has been widely discuss and that might be, among many factors, associated to hemolysis. This hemolysis might be associated with osmotic mechanisms or oxidative stress. The true is that all those events are strongly related and may cause a low performance in the practice of any physical activity, including that of sportsmen.

Key words: Exercise, anemia, oxidative stress, inflammation, hemolysis.

Recibido: julio de 2005

Aceptado: agosto de 2005

* Médico cirujano, licenciado en biología. Auditor médico, administración en salud. Candidato a magíster en fisiología, Universidad Nacional de Colombia. Docente Facultad de Rehabilitación y Desarrollo Humano y Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Correo electrónico: jfbonill@urosario.edu.co

EL EJERCICIO FÍSICO Y LA RESPUESTA HEMATOPOYÉTICA

¿Ventaja o desventaja para el deportista?

El ejercicio físico es un evento desarrollado por el humano en donde se describen resultados tanto positivos como negativos para el estado de salud del que lo practica. Dentro de este contexto se describe mejoría de las condiciones cardiovasculares, musculares, así como a nivel óseo y pulmonar; sin embargo, de otro lado se encuentran modificaciones potencialmente graves en la función renal, gastrointestinal así como en el tejido hematopoyético. Este último ha sido abordado desde el punto de vista de la anemia o se ha relacionado con el doping por hormonas como la eritropoyetina en deportistas de alto rendimiento, sin que haya sido tenido en cuenta cotidianamente ya que al parecer es obnubilado por los definitivos hallazgos asociados a mejoría de otros sistemas como el cardíaco o el respiratorio, mencionados anteriormente, y que se relacionan con una menor morbimortalidad. Por tales hechos este documento pretende resaltar el compromiso en células sanguíneas como los eritrocitos, leucocitos y plaquetas, asociado a ejercicio de moderado a exhaustivo y de larga duración (más de una hora). Así como plantear y resaltar el tema de la anemia del deportista, el estrés oxidativo (cuando la defensa antioxidante de la célula es superada por la producción de radicales libres del oxígeno y del nitrógeno durante el ejercicio) y la respuesta inflamatoria sistémica asociada (en tejidos como el músculo, por ejemplo) que se presentan en un individuo frente al tipo de ejercicio ya mencionado y que se han relacionado a nivel celular con condiciones tan desfavorables como un politraumatismo o una quemadura severa llevando a poner en

tela de juicio los hallazgos favorables que tanto se han divulgado con respecto a la práctica de una actividad física.

Evidencia asociada a la respuesta hemática por el ejercicio

Respuesta aguda a una sesión de ejercicio

Es necesario hacer una serie de precisiones antes de entrar en los efectos del ejercicio sobre algunos aspectos de importancia sobre el sistema hematopoyético.

Inicialmente es importante distinguir dos tipos de respuestas sistémicas al ejercicio, una es la aguda y la otra es la crónica. La primera tiene que ver con el aumento en el consumo de oxígeno (VO_2), y la crónica con cambios adaptativos, dados a largo plazo y que se pueden evidenciar aun en reposo (1).

Igualmente es necesario precisar que al desarrollar una actividad deportiva una medida de la capacidad aeróbica es el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), el cual varía de acuerdo con la masa corporal magra, la edad, el género y las características genéticas (2). Por múltiples razones es difícil lograr una medición adecuada del VO_{2max} especialmente en individuos no entrenados, por lo que habitualmente el ascenso gradual de la curva de VO_2 se interrumpe bruscamente, este punto de mayor consumo se conoce como VO_{2pico} que se presenta antes del mencionado VO_{2max} . Ahora, aún así, la mayoría de las veces se hace referencia es al $VO_{2máx}$ y en la literatura los valores normales para un hombre adulto (20 a 30 años) no entrenado están alrededor de 40-45 ml O_2 /min/kg, decreciendo posteriormente con la edad, así como con la altura sobre el nivel del mar (3, 4). Finalmente, el entrenamiento físico sistemático aumenta el $VO_{2máx}$ que es el signo característico del sujeto sometido a entrenamiento dinámico. El entrenamiento físico de predomi-

nio estático tiene como resultado un menor aumento del $VO_{2m\acute{a}x}$ (2).

Así mismo, El $VO_{2m\acute{a}x}$ es la medida utilizada para hablar de la intensidad de un ejercicio, determinando que el ejercicio exhaustivo esté por encima del 70% y el leve por debajo del 40% (2).

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, y al evaluar los múltiples cambios fisiológicos asociados al ejercicio, a nivel hematológico las modificaciones encontradas varían con el ejercicio agudo y crónico, así como con la intensidad y el tiempo utilizado en el mismo.

Inicialmente, como respuesta aguda al ejercicio se ha documentado que durante y hasta una hora después de un esfuerzo físico extenuante –menor de 1 hora–, existe deshidratación y hemoconcentración con aumento en la concentración de Hb, en el hematocrito (Hcto), en el conteo de eritrocitos y una disminución en el volumen sanguíneo total (VS), a expensas de la disminución principalmente del volumen plasmático (VP) (5-8), la cual puede llegar a ser, con respecto a los valores previos al ejercicio, de hasta de un 18% (9-10). Estos cambios son mayores entre más largo e intenso sea el ejercicio, y menores entre mayor sea el grado de entrenamiento; así mismo, si el ejercicio es menor a un 40% del $VO_{2m\acute{a}x}$ durante las sesiones de entrenamiento no suelen alterarse los parámetros hematológicos mencionados (11).

Si la sesión de ejercicio dura de 1 a 10 horas, por ejemplo una maratón, los cambios relatados para los parámetros hematológicos dependen principalmente de la alteración en dos factores, uno es el VP (12), el cual depende del consumo de líquidos, sudoración, pérdidas por sistema respiratorio, producción de agua metabólica (7); y el otro la hemólisis intravascular, asociada a factores mecánicos, oxidativos, etc.

Los parámetros hematológicos durante y después de una maratón tienen un comportamiento variado; así, durante la misma se ha observado que existe una disminución en el conteo eritrocitario evidenciable en los primeros kilómetros de la carrera; sin embargo, al final de la misma se han documentado conteos eritrocitarios equivalentes a aquellos precompetencia. No hay cambios en el volumen eritrocitario ni en la concentración de Hb corpuscular media (CHCM) (13, 14), así como tampoco en el VP (15).

Inmediatamente después de una maratón existe una disminución del VP que puede ir desde 6,5 al 13,3%, con respecto a los valores preejercicio (16-19), la cual se asocia con un aumento en el conteo eritrocitario debido a la hemoconcentración (20), así como un aumento en la concentración eritrocitaria de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) (21). Pasada una hora de finalizada la maratón se suele encontrar un aumento en el VP (el cual ha sido relatado hasta tres días después de la competencia) asociado a un aumento en el contenido de albúmina plasmática (9, 18, 22-24) y a una disminución en la excreción de sodio y agua por el riñón (25, 26). Además, se acompaña de una disminución progresiva en la concentración de Hb, Hcto, conteo eritrocitario (27) y de la CHCM. La magnitud de la disminución en estos parámetros alcanza su máximo entre 2 y 3 días luego de la carrera. Posteriormente, retornan a valores equivalentes a aquellos precompetencia, incluso la CHCM que retorna a valores previos a la carrera hacia el tercer día (18).

También se ha podido determinar que el ejercicio es un factor importante que modifica la eritropoyesis; se ha documentado un aumento de la eritropoyetina (Epo) desde las 3 primeras horas y hasta 31 horas post-maratón (20), situación que no se pudo demostrar en ciclistas luego

de una hora de ejercicio (28), así como también se modifica el conteo de reticulocitos, ya que se aumenta por 2 ó más días luego de una maratón (18, 20).

Con referencia a la hemólisis intravascular – sitio inusual para que ocurra, ya que usualmente es extravascular en el sistema retículo-endotelial esplénico–, en ejercicios de resistencia se ha documentado una disminución significativa en la concentración de Hp (29-31) evidenciable entre 1 a 6 horas después de terminado el ejercicio y persistiendo hasta por 72 horas; asociado a este evento y posterior a un ejercicio extenuante existe un aumento en los niveles de Hb plasmática (7), sugiriendo que probablemente que estos eventos que nos ayudan a demostrar hemólisis persisten aun después de terminado el ejercicio y hasta por tres días, es decir, estos cambios se mantienen a pesar de haber quitado el estímulo desencadenante.

Respuesta crónica

Como respuesta crónica al ejercicio, es decir, asociada al entrenamiento, se ha referido, en ciclistas y corredores, un aumento sostenido en el VP, volumen eritrocitario y masa de Hb circulante y, por tal hecho, aumento en el volumen sanguíneo total, en comparación con no entrenados (32, 33). Estos cambios se han relacionado con una mejoría en el transporte de oxígeno y las propiedades reológicas en los individuos entrenados en ejercicio aeróbico dinámico (34, 35).

Sin embargo, algunos autores han encontrado disminución entre el 4 al 10% en la concentración de Hb, Hcto y en el conteo eritrocitario en sangre periférica en ambos sexos, especialmente durante las primeras semanas de entrenamiento de resistencia intenso (maratonistas), sin cambios iniciales en la Hb corporal total (36-38). Estos cambios reflejan un incremento en el

volumen sanguíneo dependiente de la expansión del plasma, situación que se observa menos en el volumen eritrocitario (39-44), ya que los individuos entrenados (maratonistas) presentan incremento en la Epo, lo que les significa un aumento en la tasa eritropoyética con un incremento en la masa de glóbulos rojos y una disminución de la reserva corporal de hierro (45). Este rápido recambio eritrocitario conlleva que los individuos entrenados, principalmente entrenamiento de resistencia, tengan una población de eritrocitos más jóvenes que cursa con niveles elevados de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) (46), situaciones que determinan, en su orden, que se mantenga la masa eritrocitaria, que se disminuyan los niveles de hierro corporal y que se transporte más oxígeno.

Otros eventos que influyen sinérgicamente con el entrenamiento en cuanto a la modificación de los parámetros hematológicos son la altitud y el proceso del desentrenamiento. Con respecto a la altitud, se ha notificado que favorece una expansión del volumen sanguíneo y el aumento de la masa total de Hb (47, 48), pero estos cambios altitudinales también desaparecen con la permanencia a nivel del mar, al igual que en el curso de 4 a 12 semanas luego se suspenden las sesiones de ejercicio (49, 50, 51).

Los glóbulos blancos también presentan cambios asociados a sesiones de ejercicio agudo y entrenamiento, dentro de los que se destaca la leucocitosis post-ejercicio, la cual depende de la duración e intensidad del mismo (52, 53). Es así como se ha logrado demostrar que el ejercicio de menor duración y mayor intensidad se asocia con una mayor leucocitosis (54). Existe un documentado aumento de los neutrófilos en la circulación durante y después de una sesión de ejercicio el cual se ha asociado con el desplazamiento de éstos desde los *pools* localizados

intra y extravascularmente; sin embargo, parte de estos neutrófilos pueden sufrir procesos de extravasación hacia el músculo esquelético (55).

Se ha podido establecer que el estrés oxidativo del ejercicio exhaustivo, así como el de intensidad moderada, determinan la liberación de mediadores (citoquinas) pro-inflamatorios, como la interleuquina 1 α (IL1 α), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), así como citoquinas de respuesta inflamatoria como la IL-6. Esta respuesta igualmente es controlada por la liberación de otras citoquinas que pueden controlar la actividad inflamatoria como el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), el receptor soluble 1 y 2 del TNF (sTNF-r1 y sTNF-r2), y la IL-10. Estas citoquinas favorecen que linfocitos, neutrófilos y monocitos sean atraídos y desarrollen una respuesta no sólo local sino sistémica llamada *fase de respuesta aguda*, algo muy parecido a lo que ocurre en los procesos inflamatorios severos, tal es el caso de las quemaduras, las infecciones o el trauma (56, 57).

El origen de estas citoquinas ha sido materia de discusión (57, 58), pero se ha podido establecer su presencia en miofibrillas luego de ejercicio excéntrico. Esta situación hace prever que la producción de las citoquinas esté asociada a lesión muscular post-ejercicio (59, 60).

La inmunidad celular también se ve comprometida y en mayor intensidad que la humoral ya que posterior a un ejercicio intenso y de larga duración (55) existe una disminución de los linfocitos T (61), con disminución de la proporción CD4/CD8, a expensas de la disminución de CD4+ y aumento de los CD8+. Pero si existe o no linfopenia post-ejercicio depende de la intensidad y la duración del mismo. De igual manera las células *natural killer* (NK) presentan un comportamiento bifásico el cual depende de la duración e intensidad del ejercicio y de la acción de moléculas como las catecolaminas (55, 62).

En cuanto a la producción de inmunoglobulinas, se ha establecido que en ejercicios de elevada intensidad se disminuyen debido a una supresión en la función de los linfocitos B, lo que en mucosas representa una disminución de hasta un 70% en la cantidad de inmunoglobulina A luego de un ejercicio extenuante (55, 63).

El recuento plaquetario periférico también se modifica ya que se aumenta transitoriamente durante una sesión de ejercicio físico agudo, debido a una liberación de plaquetas del *pool* esplénico y de otros lugares de atrapamiento temporal, como la médula ósea y el lecho vascular pulmonar. Además de aumentar en número también lo hacen en tamaño, principalmente en entrenados, lo cual se asocia con una mayor actividad y, al parecer, se corresponde con una mayor cantidad de plaquetas jóvenes (64, 65). Sin embargo, a la fecha no se ha podido dilucidar realmente el comportamiento de las plaquetas asociado al ejercicio y se sugieren una mayor cantidad de estudios enfocados hacia la hiperagregabilidad plaquetaria y la hiperfunción asociada al ejercicio (66).

“Anemia” del deportista

La disminución crónica de los parámetros hematimétricos en deportistas entrenados (Hb, Hcto, conteo eritrocitario) ha generado incertidumbre acerca de si estos individuos presentan anemia (valores de Hb menores a los estándares aceptados) o no; no obstante, como se mencionó, la expansión del plasma con cambios en los parámetros hematológicos determina un evento dilucional asociado al entrenamiento o a ejercicio de largo aliento, que ha recibido el nombre de “pseudanemia del deportista” (7, 30, 34, 55, 67-73) o también anemia en el corredor (frase que fue primero utilizada por Yoshimura hacia

1970) (68). Otros términos usados para reflejar el mismo evento refiriéndose a deportes específicos son anemia del marchista y anemia del nadador, sin embargo, también ha recibido el nombre general de anemia del atleta (74).

Weight et al. (75), al referirse a la pseudoanemia del deportista, afirman que el término es confuso y erróneo, debido a que realmente no describe una entidad clínica específica. Además, en estudios con poblaciones de control (no atletas), se ha podido determinar que la frecuencia de la anemia es virtualmente la misma o la concentración de Hb es impredeciblemente afectada por el ejercicio (76). De otro lado, existen investigadores que mencionan la aparición de una anemia moderada en sujetos bien entrenados durante una carrera de resistencia de largo aliento (77). Sin embargo, la frecuencia exacta con la que se presenta la anemia en deportistas, con compromiso clínico importante, tanto en hombres como en mujeres, es bastante difícil de establecer. Esta limitación es en parte debida a la falta de un apropiado control de los grupos (71), a diferencias en las poblaciones, así como en las definiciones y etiologías de la anemia (7).

De acuerdo con estos hallazgos se crea la necesidad de diferenciar la pseudoanemia del deportista de la producida por pérdida de hierro, hemólisis o lesión oxidativa, que amplían el rango de posibilidades etiológicas, pero de igual manera, siguen implicando al ejercicio como causante de algún tipo de anemia. Desde esta perspectiva el diagnóstico de una verdadera anemia se debe realizar evaluando no sólo los aspectos clínicos dentro de los cuales se destaca la importancia del reconocimiento de los síntomas en individuos con fatiga crónica, sino también con la ayuda de varios parámetros hematológicos, dentro de los que se puede mencionar, por ejemplo, la CHCM ya que ésta es

independiente de posibles efectos de hemodilución (78). Los maratonistas han sido los atletas más implicados en deficiencias de hierro, y la posibilidad de desarrollar anemia a partir de tal deficiencia ha hecho que ésta se haya convertido en la condición más estudiada en el terreno de la anemia del ejercicio, ya que ha sido relacionada con disminución en el rendimiento del deportista (79).

El tema de la hemólisis asociada al ejercicio recobra gran relevancia ya que se han ido destacando dentro los factores predisponentes eventos mecánicos como el *foot-strike*, (golpe en el pie sobre el eritrocito por un atleta al correr) (80), o como el oxidativo, (acción de los radicales libres de oxígeno y nitrógeno por estrés oxidativo luego de un ejercicio - como el ciclismo - de moderado a exhaustivo) (81), éste último en una época en donde los radicales libres de oxígeno están asociados con cáncer, diabetes, hipertensión arterial, etc., causas importantes de muerte en el mundo. Por lo dicho hasta ahora se puede inferir que el ejercicio de elevada intensidad se relaciona con algún tipo de respuesta inflamatoria aguda, por lo que existe cada vez más hallazgos que determinan que este tipo de respuesta incrementa la actividad oxidante y así la hemólisis asociada al ejercicio (82).

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

De los conceptos emitidos se puede sugerir que el ejercicio de moderado a exhaustivo, y de más de una hora, genera cambios hematológicos potencialmente deletéreos. Tales cambios se han asociado a eventos oxidativos o a desequilibrio osmótico, por ejemplo, pero han terminado siendo relacionados con hemólisis, activación de algunas líneas celulares blancas e inactivación de otras. Las consecuencias a mediano y largo plazo dependerán de la línea celular hemática com-

prometida; así, cuando el compromiso es del eritrocito, se puede llegar a producir anemia ferropénica o a isquemia de ciertos terrenos vasculares, como el renal o gastrointestinal, conduciendo a hematuria o proteinuria post-ejercicio, sangrado gastrointestinal, etc. Ahora, tratándose de la línea blanca, se ha encontrado disminución de la respuesta inmune, o perpetuación de la actividad oxidante de los glóbulos blancos, lo que compromete por cercanía al eritrocito, y a otras células como las musculares, incrementando aún el poder deletéreo, ya que sería el causante de la inflamación post-ejercicio reportada por algunos autores, y que se relacionaría con la lesión de los tejidos más activos en el desarrollo de un ejercicio como el muscular cardíaco, muscular esquelético, o de órganos como el riñón o el hígado.

CONCLUSIÓN

Bajo lo expuesto anteriormente se establece cómo el ejercicio sigue siendo un evento que,

dependiendo de la intensidad y duración, así como del tipo de ejercicio (agudo o crónico), determinará en un individuo una respuesta hematológica completamente diferente, en donde se vislumbran situaciones como la respuesta inflamatoria sistémica, la oxidación, la anemia y la asociación, a través de la respuesta inflamatoria, de enfermedades como diabetes, hipertensión arterial, cáncer, entre otros, condiciones no tan adecuadas para un practicante sano, y menos para uno con alguna patología.

La recomendación final tiene que ver con la necesidad imperiosa de la capacitación cada vez mayor en el área de la prescripción del ejercicio en poblaciones aparentemente sanas o en aquellas con alguna patología, ya que por lo planteado en la literatura el ejercicio no es para todo el mundo, aún más cuando es de competencia; así mismo, seguir justificando que el ejercicio bien desarrollado sigue demostrando una gran cantidad de bondades que condicionan un adecuado mantenimiento del estado de salud de un individuo.

REFERENCIAS

1. López Ch, Fernández A. Fisiología del ejercicio, 2 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 1998.
2. Charlton G, Crawford M. Consecuencias fisiológicas del ejercicio Albuquerque, Nuevo México: División de Cardiología, Dpto. de Medicina. Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Nuevo México; 1990.
3. Calbert J, Boushel R, Rådegran G, Sondergaard H, Wagner P, Saltin B. Why is VO_{2max} after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial O_2 content? *J Appl Physiol* 2003;284:304-316.
4. Robgers R, Quintana R, Parker D, Frankel C. Multiple variables explain the variability in the decrement in VO_{2max} during acute hypobaric hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:869-879.
5. Harrison R, Edwards R, Leitch D. Effect of exercise and thermal stress on plasma volume. *J Appl Physiol* 1975;39:925-931.
6. Whiting P, Maughan R, Miller J. Dehydration and serum biochemical changes in marathon runners. *Eur J Appl Physiol* 1984;52:183-187.
7. Shaskey D, Green G. Sports Haematology. *Sports Med* 2000;29:27-38.
8. Yalcin O, Erman A, Muratlu S, Bor-Kucukatay M, Baskurt K. Time course of hemorheological alterations after heavy anaerobic exercise in untrained human subjects. *J Appl Physiol* 2003;94:997-1002.
9. Gillen C, Lee R, Mack G, Tomaselli C, Nishiyasu T, Nadel E. Plasma volume expansion in humans after a single intense exercise protocol. *J Appl Physiol* 1991;71:1914-1920.

10. Davidson R, Robertson J, Galea D, Maughan R. et al. Hematological changes associated with marathon running. In *J Sports Med* 1987;8:19-26.
11. Novosadova J, The changes in hematocrito, hemoglobin, plasma volume and proteins during and after different types of exercise. *Eur J Appl Physiol* 1970;36:223-230.
12. Nagashima K, Wu J, Kavouras S, Mack G. Increased renal tubular sodium reabsorption during exercise-induced hypervolemia in humans. *J Appl Physiol* 2001;91:1229-1236.
13. Kolka M, Stephenson A, Wilkerson J. Erythrocyte indices during a competitive marathon. *J Appl Physiol* 1982;52:168-172.
14. Convertino V, Brock P, Keil L, Bernauer E, Greenleaf J. Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin and vasopressin. *J Appl Physiol* 1980;48:665-669.
15. Myhre L, Hartung G, Nunneley S, Tucker D. Plasma volume changes in middle-aged male and female subjects during marathon running. *J Appl Physiol* 1985;59:559-563.
16. Robertson J, Maughan R, Davidson R. Changes in red cell density and related indices in response to distance running. *Eur J Appl Physiol* 1988 ;57:264-269.
17. Maughan R, Whiting P, Davidson R. Estimation of plasma volume changes during marathon running. *Br J Sports Med* 1985;19:138-141.
18. Schmidt W, Maassen N, Tegtbur U, Braumann M. Changes in plasma volume and red cell formation after a marathon competition. *Eur J Appl Physiol* 1989;58: 453-458.
19. Rocker L, Kirsch K, Heyduck B, Altenkirch H. Influence of prolonged physical exercise on plasma volume, plasma proteins, electrolytes, and fluid-regulating hormones. *Int J Sports Med* 1989;10:270-274.
20. Schwandt H, Heyduck B, Rocker L. Influence of prolonged physical exercise on the erythropoietin concentration in blood. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991;63:463-466
21. Lijnen P, Hespel P, Fagard R, Lysens R, Vanden Eynde E, Goris M, *et. al.* Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate concentration before and after a marathon in men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988;57:452-455.
22. Yang R, MacK G, Wolfe R, Nadel E. Albumin synthesis after intense intermittent exercise in human subjects. *J Appl Physiol* 1998;84:584-592.
23. Davidson R, Robertson J, Galea G, Maughan R. Hematological changes associated with marathon running. *Int J Sports Med* 1987;8:19-25.
24. Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Gaenzler H, Joannidis M, *et. al.* Short-terms effects of prolonged strenuous endurance exercise on the level of haematocrit in amateur cyclists. *Int J Sports Med* 2002;23:158-161.
25. Nagashima K, Jauchia W, Stavros A, Mack G. Increased renal tubular sodium reabsorption during exercise-induced hypervolemia in humans. *J Appl Physiol* 2001;91:1229-1236,
26. Pastene J, Germain M, Allevard A, Gharib C, Lacour J. Water balance during and after marathon running. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996;73:49-55.
27. Green H, Thomson J, Ball M, Hughson R, Houston M, Sharratt M. Alterations in blood volume following short-term supramaximal exercise. *J Appl Physiol* 1984;56:145-149.
28. Klausen T, Breum L, Fogh-Andersen N, Bennett P, Hippe E. The effect of short and long duration exercise on serum erythropoietin concentrations. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993 ;67:213-217.

29. Egan L, Watts P, Silta B. Changes in serum haptoglobin as an acute response to a marathon road race. *J Sports Sci* 1987;5:55-60.
30. Remacha A, Ordonez J, García-Die F, Estruch A, Gimferrer E. Hematologic changes induced by exertion during a long-distance race. *Blood* 1993;38:443-337.
31. Biancotti P, Caropreso A, Di Vincenzo G, Ganzit G, Gribaudo C. Hematological status in a group of male athletes of different sports. *J Sports Med Phys Fitness* 1992;32:70-75.
32. Green H, Carter S, Grant S, Tupling R, Coates G, Ali M. Vascular volumes and hematology in male and female runners and cyclists. *Eur J Appl Physiol* 1999;79:244-250.
33. Heinicke K, Wolfarth B, Winchenbach P, Biermann B, Schmid A, Hube G, *et. al.* Blood volume and hemoglobin mass in elite athletes of different disciplines. *Int J Sports Med* 2001;22:504-512.
34. Telford R. The blood of an athlete. *Sport Health* 1995;13:5-10.
35. Schmith J, Martin D, Telford R, Ballas S. Greater erythrocyte deformability in world class endurance athletes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;276:2193-2199.
36. Shoemaker J, Green J, Coates J, Ali M, Grant S. Failure of prolonged exercise training to increase red cell mass in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996;270:121-126.
37. Casoni I, Borsetto C, Cavicchi A, Martinelli S, Conconi F. Reduced hemoglobin concentration and red cell hemoglobinization in Italian marathon and ultramarathon runners. *Int J Sports Med* 1985;6:176-179.
38. Krebs P. The effects of cycling and marathon training on eighteen blood parameters. *J Sports Med Phys Fitness* 1992;32:64-69.
39. Convertino V. Blood volume: its adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exer* 1991;23:1338-1348.
40. Convertino V, Brock P, Keil L, Bernauer M, Greenleaf J. Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin, and, vasopressin. *J Appl Physiol* 1980;48:665-669.
41. Eichner E. The anemia of athletes. *Physician Sports Med* 1986;14:122-130.
42. Kjellberg S, Rudhe U, Sjostrand T. Increase of the amount of hemoglobin and blood volume in connection with physical training. *Acta Physiol Scand* 1949;19:146-151.
43. O'Connell L, Williams B, Hertig B. Effect of exercise on blood volume. *Journal of Applied Physiology* 1968;24:622-624.
44. Green H, Sutton R, Coates G, Ali M, Jones S. Response of red cell and plasma volume to prolonged training in humans. *J Appl Physiol* 1991;70:1810-1815.
45. Schumacher Y, Schmid A, Grathwohl D, Bultermann D, Berg A. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. *Med Sci Sports Exer* 2002;34:869-875.
46. Hairbaurl H, Humpeler E, Schwabberger G, Pessenhofer H. Training-dependent changes of red cell density and erythrocyte oxygen transport. *J Appl Physiol* 1983;55:1403-1407.
47. Saris W, Senden J, Brouns F. What is a normal red-blood cell mass for professional cyclist? *The Lancet* 1998;352:1758.
48. Schmidt W, Heinicke K, Rojas J, Gómez M, Serrato M, Mora M, *et. al.* Blood volume and hemoglobin mass in endurance athletes from moderate altitude. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1934-1940.
49. Mujika J, Padilla S. Cardiorespiratory and metabolic characteristics of detraining in humans. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:413-421.
50. Mujika J, Padilla S. Muscular characteristics of detraining in humans. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1297-1303.
51. Lemmer J, Hurlbut D, Martel G, Tracy B, Ey F, Metter E, *et. al.* Age and gender responses to strength training and detraining. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1505-1512.

52. McCarthy D, Grant M, Marbut M, Watling A, Wade A, Macdonald I, Nicholson S, Melsom R, Perry J. Brief exercise induces an immediate and a delayed leucocytosis. *British Journal of Sports Medicine* 1991;25:191-195.
53. Villa G, Cordova A, Avila C, Almar M, Marroyo J, García J, *et. al.* Modifications of the leukocytes in professional cyclists throughout the competition. *Rev Clin Esp* 2003;203:412-416.
54. Ali S, Ullah F, Ullah H. Effects of intensity and duration of exercise on total leukocyte count in normal subjects. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2002;14:16-18.
55. Klarlund B, Hoffman L, Exercise and the Immune System: Regulation, Integration and Adaptation. *Physiological Reviews* 2000;80:1055-1081
56. Ostrowsky K, Rohde T, Asp S., Schjerling P, Klarlund B. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999;515:287-291.
57. Vassilakopoulos T, Karatza M, Katsaounou P, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos Ch. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J Appl Physiol* 2002;94:1025-1032.
58. Starkie R, Rolland J, Angus D, Anderson J, Febbraio A. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF- α levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:769-774.
59. Pedersen B, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol* 2001;8:137-141.
60. Akihito T, Toshimi A, Ryoichi N, Hiroomi S, Shoichi N. Myofibers express IL-6 after eccentric exercise. *Am J Sports Med* 2004;32:503-308.
61. Steensberg A, Dyhr A, Bruunsgaard H, Sandmand M, Halkjer-Kristensen J, Klarlund B. Strenuous exercise decreases the percentages of type 1 T cells in the circulation. *J Appl Physiol* 2001;91:1708-1712.
62. Masatoshi S, Takeshi K, Hiroko K, Kazuyoshi T, Hideo Y, Ko O, *et. al.* Natural Killer cell lytic activity and CD56^{dim} and CD56^{bright} cell distributions during and after intensive training. *J Appl Physiol* 2004;96:2167-2173.
63. Nielsen H. Lymphocyte responses to maximal exercise: a physiological perspectiva. *Sports Med* 2003;33:853-867.
64. Frojmovic M, Milton J. Human platelet size, shape and related functions in health and disease. *Physiol Rev* 1982;62:185-261.
65. Rocker L, Drygas W, Heyduck B. Blood platelet activation and increase in thrombin activity following a marathon race. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986 ;55:374-380.
66. Mahmoud E., Nagia A., Zeinab A. Aggregation and activation of blood platelets in exercise and training. *Sports Med* 2005; 35:11-22.
67. Weight L. "Sports anemia does it exist? *Sports Med* 1993;16:1-4.
68. Yoshimura H. Anemia during physical training (sports anemia), *Nutr Rev* 1970;28: 251-255.
69. Weight L, Darge B, Jacobs P. Athletes' pseudoanemia. *Eur J Appl Occup Physiol* 1991 ;62:358-362.
70. Clement D, Asmundson R, Medhurst C. Hemoglobin values comparative survey of the 1976 Canadian Olympic team. *Can Med Assoc J* 1977;117:614-616.
71. Balaban E. Sports Anemia. *Clinics in Sports Medicine* 1992;11:313-325.
72. Wim H, Senden J, Brouns F. What is a normal red-blood cell mass for professional cyclists? *The Lancet* 1998;352:1758-1761.
73. Bartsch P, Mairbaurl H, Friedman B. Pseudo-anemia caused by sports. *Ther Umsch* 1998,55:251-255.

Bonilla J.

74. Selby G, Eichner E. Endurance swimming, intravascular hemolysis, anemia, and iron depletion. *Am J Med* 1986;81:791.
75. Weigh L, Klein M, Noakes T, Jacobs P. "Sports anemia" —a real or apparent phenomenon in endurance-trained athletes? *Int J Sports Med* 1992;13:344-347.
76. Balaban E, Cox J, Snell P, Vaughan R, Frenkel E. The frequency of anemia and iron deficiency in the runner. *Med. Sci. Sports Exerc* 1989;21:643-648.
77. Dressendorfer R, Wade Ch, Amsterdam A. Development of Pseudoanemia in marathon runners during a 20-day road race. *JAMA* 1981;246:1215-1218.
78. Dang C, Runner's Anemia. *JAMA* 2001;286:714-716.
79. Mouton G, Sluse F, Bertrand A, Welter A, Cabay J, Camus G. Iron status in runners of various running specialities. *Arch Int Physiol Biochim* 1990;98:103-109.
80. Telford R., Sly G., Hahn A., Cunningham R., Bryant C, Smith J. Footstrike is the major cause of hemolysis during running. *J Appl Physiol* 2003;94:38-42.
81. Sentürk Ü., Gündüz F., Kuru O., Günnur K., Oktay K, Günnur K, Exercise-induced stress leads hemolysis in sentary but not trained human. *J Appl Physiol.* 2005; 99: 1434-1441.
82. Santos Silva A., Rebelo M., Bayer E., Belo L., Guerra A, Belo C, et al. Leukocyte activation, erythrocyte damage, lipid profile and oxidative stress imposed by high competition physical exercise in adolescents. *Clin Chim Acta* 2001;306: 19-126.