PubliCE, (PubliCE) 2002

Research

Marcadores Bioquímicos e Inmunológicos del Sobreentrenamiento

Michael Gleeson[1]

[1]*School of Sport and Exercise Sciences, Loughborough University, Reino Unido.*

RESUMEN

Los atletas no pueden rendir al máximo de su capacidad si se encuentran enfermos, cansados, lesionados o mal alimentados. El entrenamiento excesivo combinado con tiempo insuficiente para la recuperación puede derivar en un síndrome debilitante en el cual el rendimiento y el bienestar pueden verse afectados durante meses. La eliminación o la minimización de estos problemas aconsejando y guiando a los atletas acerca de las cargas de entrenamiento, de los tiempos de recuperación, de la nutrición o de la intervención farmacológica y del constante monitoreo utilizando una batería de marcadores puede ayudar a evitar el desarrollo del síndrome de sobreentrenamiento. En los últimos años se le ha dado mucha atención a la utilidad potencial de marcadores fisiológicos, bioquímicos e inmunológicos objetivos del sobreentrenamiento. Los marcadores prácticos serán aquellos que puedan ser medidos rutinariamente en el laboratorio y que puedan ofrecerse a los atletas como parte del respaldo médico y de la ciencia del deporte. La identificación de factores comunes entre atletas sobreentrenados en comparación con aquellos atletas bien entrenados que no sufran de una disminución en el rendimiento permitirá la intervención apropiada para evitar que los atletas pasen a etapas más serias del síndrome de sobreentrenamiento. Hasta la fecha, no se ha identificado un único marcador objetivo y confiable que impida el sobreentrenamiento. Sin embargo, algunas líneas de investigación parecen prometedoras y están basadas en el hallazgo de que los atletas con sobreentrenamiento parecen exhibir una respuesta hormonal alterada frente al estrés. Por ejemplo, en respuesta a una serie estandarizada (o series repetidas) de ejercicio de alta intensidad, los atletas con sobreentrenamiento muestran una menor respuesta de la frecuencia cardíaca, del lactato sanguíneo y del cortisol plasmático. Varias mediciones inmunológicas que pueden ser obtenidas a partir de muestras de sangre recolectadas en reposo (e.g., la expresión de proteínas específicas de la superficie celular, tales como CD45RO+ o los linfocitos T) también parecen ofrecer alguna esperanza en la identificación del sobreentrenamiento inminente. Si se sospecha que un atleta sufre del síndrome de sobreentrenamiento, se requerirán también otras mediciones para excluir otras causas posibles de bajo rendimiento incluyendo fatiga post-viral, fiebre glandular, depresión clínica, mala alimentación, anemia, asma, alergias, desórdenes tiroideos, miocarditis y otros problemas médicos que puedan interferir con la recuperación.

Palabras Clave: entrenamiento, sobreentrenamiento a corto plazo, inmune, metabolismo, hormonas

INTRODUCCION

El sobreentrenamiento está definido como un exceso en el entrenamiento, caracterizado por una fatiga de larga duración y un empeoramiento del rendimiento competitivo con el intento de mejorar la condición física. El sobreentrenamiento también puede ser descripto como cansancio, trabajo excesivo, sobreentrenamiento a corto plazo, agotamiento y fatiga

crónica. Aunque las mejoras en el rendimiento atlético tienen su eje en el incremento de la carga de entrenamiento o sobreentrenamiento a corto plazo, la respuesta al estrés de entrenar muy fuerte y muy frecuentemente con tiempo insuficiente para la recuperación, parece ser un círculo vicioso en donde más entrenamiento resulta en un menor rendimiento. En algunos casos, el término sobreentrenamiento puede no ser apropiado, ya que otros estresores (e.g., psicológicos, estilo de vida, mala nutrición, enfermedades) pueden ser los responsables del bajo rendimiento (Budgett, 1990). Quizás un mejor término es la descripción de este síndrome como "un bajo rendimiento inexplicable, confirmado por el atleta y el entrenador, que no se resuelve con al menos dos semanas de reposo". Esta definición reconoce que la causa del bajo rendimiento y de la fatiga crónica no esta relacionada únicamente con la carga de trabajo.

El sobreentrenamiento y las infecciones son dos de las razones por las cuales algunos atletas fracasan para rendir según sus expectativas. Los atletas involucrados en programas de entrenamiento muy intensos, particularmente aquellos involucrados en eventos de resistencia, parecen ser más susceptibles a las infecciones. Por ejemplo, algunos síntomas similares a los de la gripe y de dolores de garganta son más comunes entre estos atletas que entre la población general, y una vez infectados, los resfríos pueden durar más en aquellos atletas que estén entrenando intensamente (Nieman, 1994, Pedersen y Bruunsgaard, 1995). Existe alguna evidencia de que esta incrementada susceptibilidad a la infección se debe a la depresión de la función inmune. Las causas de esto y las razones de la asociación común con las infecciones recurrentes están actualmente siendo investigadas en todo el mundo. Con frecuencia se citan las infecciones del tracto respiratorio superior (URTI) como la causa por la cual se retira a un atleta de los eventos competitivos; y, ciertamente un atleta que sufra de una inflamación en la garganta, de mucosidad nasal o que tenga el pecho congestionado es improbable que pueda rendir al máximo y además es peligroso que un atleta intente competir mientras está enfermo. Los vínculos entre el entrenamiento intenso y la inmunosupresión pueden proveer de una vía para identificar a atletas que estén en riesgo de sufrir de sobreentrenamiento. En esta corta revisión se discutirá acerca de esta posibilidad y se evaluará el valor de este enfoque y la utilización de otros marcadores fisiológicos y bioquímicos potenciales del sobreentrenamiento inminente.

SOBREENTRENAMIENTO Y SOBREENTRENAMIENTO A CORTO PLAZO

Es importante distinguir entre sobreentrenamiento, en el cual se produce una reducción crónica del rendimiento, de la que pueden pasar semanas o meses para recuperarse, y el sobreentrenamiento a corto plazo en el cual se experimenta una reducción del rendimiento a corto plazo, pero que es seguido de una recuperación completa dentro de los pocos días con un incremento en el rendimiento (supercompensación). Uno de los problemas es que con frecuencia es difícil distinguir entre sobreentrenamiento a corto plazo y las etapas tempranas del sobreentrenamiento. En efecto, el entrenamiento puede ser visto como un continuum desde el estado desentrenado hasta el estado óptimo de entrenamiento, hasta el sobreentrenamiento a corto plazo, o hasta el sobreentrenamiento. La diferencia entre el sobreentrenamiento a corto plazo y el sobreentrenamiento es que el atleta se recupera dentro de un período de días del primero, mientras que el sobreentrenamiento resulta en reducciones sostenidas del rendimiento y con frecuencia (aunque no siempre) está acompañado de otros cambios a nivel bioquímico, fisiológico y psicológico.

SINTOMAS Y MARCADORES POTENCIALES DEL SOBREENTRENAMIENTO

Las consecuencias del sobreentrenamiento van desde la alteración de la función muscular hasta la alteración de la motivación. La fisiopatología del sobreentrenamiento puede incluir inflamación muscular y debilidad, acciones de las citoquinas, cambios hormonales y hematológicos, cambios de humor y depresión psicológica, y problemas de nutrición tales como perdida del apetito y diarrea (Eichner, 1994). El número de síntomas que han sido reportados en atletas sobreentrenados es grande: Fry et al. (1991) enumeraron más de 200. Sin embargo, existen pocos marcadores confiables, si es que alguno lo es, del sobreentrenamiento inminente. Los síntomas fisiológicos y psicológicos más comúnmente reportados asociados con casos clínicamente confirmados de sobreentrenamiento, se muestran en la Tabla 1. En algunos individuos la causa subyacente podría ser una infección viral persistente, similar a la fiebre glandular, o a algún tipo de fatiga post-viral similar a la encefalomielitis miálgica (ME). Una caída marcada en el número de glóbulos blancos circulantes (leucocitos) es con frecuencia indicativa de una infección viral crónica y es común hallar un bajo recuento de leucocitos sanguíneos en atletas que realizan entrenamientos de alta intensidad (Mackinnon, 1998a). Con frecuencia se reporta que los atletas que sufren del síndrome de sobreentrenamiento tienen inmunosupresión. Varios índices de la función inmune parecen ser sensibles tanto al estrés agudo como al estrés crónico del ejercicio. De esta manera, se ha propuesto que algunos de estos y otros cambios bioquímicos asociados con el entrenamiento intenso pueden ser marcadores de un estado de sobreentrenamiento inminente (Tabla 2). En otras palabras, esta sensibilidad del sistema

inmune a los cambios en la carga de entrenamiento y a otras formas de estrés puede proveer de vías para valorar la capacidad de un atleta para manejar el estrés impuesto por una intensificación del entrenamiento y por lo tanto proveer de una forma para identificar individuos que estén al borde del sobreentrenamiento.

· Bajo rendimiento
· Debilidad muscular
· Fatiga crónica
· Inflamación muscular
· Incremento en la percepción del esfuerzo durante el ejercicio
· Reducción en la motivación
· Disturbios en el sueño
· Incremento en la frecuencia cardíaca de la mañana o de la frecuencia cardíaca durante el sueño
· Alteraciones en el estado de ánimo (e.g. disminución del vigor, incremento en la fatiga y la depresión)
· Perdida de apetito, alteraciones gastrointestinales
· Infecciones recurrentes

Tabla 1. *Cambios fisiológicos y psicológicos asociados con el sobreentrenamiento que son frecuentemente reportados.*

Uno de los temas principales de las investigaciones recientes ha sido tratar de identificar marcadores adecuados del nivel del sistema inmune en atletas. Estos marcadores junto con la evaluación del rendimiento, un diario de entrenamiento y las reacciones percibidas por el atleta acerca de su entrenamiento (e.g. fatiga, inflamación muscular), el monitoreo de la frecuencia cardiaca durante el sueño y la realización de un perfil psicológico podrían proporcionar una alerta anticipada acerca del sobreentrenamiento inminente. Algunos científicos creen que el mejor indicador del sobreentrenamiento es como se siente el atleta: a medida que el entrenamiento avanza, el atleta tiende a desarrollar trastornos en el humor relacionados con la dosis de entrenamiento, caracterizados por una reducción en el vigor y un incremento de los estados de ánimos negativos tales como depresión, tensión, enojo, fatiga y confusión (Morgan et al., 1987). Estos cambios en el estado de ánimo pueden reflejar cambios bioquímicos e inmunológicos subyacentes que son comunicados al cerebro por medio de las hormonas y las citoquinas. Con varias semanas o más de entrenamiento intenso asociado con respuestas elevadas y repetitivas de las hormonas del estrés (e.g., catecolaminas, ACTH, cortisol, prolactina) es probable que el cuerpo responda por medio de una disminución por regulación de los receptores hormonales específicos en los tejidos blanco, haciendo que los tejidos tengan una menor respuesta a los efectos de estas hormonas. Las respuestas de retroalimentación negativa, la reducción en la estimulación simpática, la disminución por regulación de los receptores de la glándula pituitaria anterior para los factores liberadores (e.g., factor liberador de corticotrofina) y/o la inhibición de los generadores pulsátiles de hormonas pituitarias podría resultar en una disminución de la respuesta de tales hormonas frente al estrés (e.g., adrenocorticotrofina, ACTH; hormona del crecimiento, hormona folículo estimulante, FSH; homona luteinizante, LH). Esto y/o la disminución por regulación de los receptores de ACTH en las células de la corteza adrenal podría resultar en una reducción de la liberación de cortisol en respuesta al estrés (Fry et al., 1991). Existe evidencia proveniente de estudios con animales a los cuales se les removió quirúrgicamente la corteza adrenal y de estudios con pacientes humanos con enfermedad de Addison (una enfermedad donde hay una insuficiencia en la liberación de cortisol) de que la respuesta de los glucocorticoides frente al estrés es esencial para permitir que los sujetos puedan hacerle frente a una variedad de factores estresantes. Parece haber numerosas anormalidades hormonales en atletas que realizan entrenamientos muy intensos y en aquellos que sufren del síndrome de sobreentrenamiento y se ha sugerido que el problema central en el síndrome de sobreentrenamiento puede ser un desorden en la regulación hipotálamo-pituitaria (Lehmann et al., 1998). La caída en los niveles plasmáticos de hormonas pituitarias gonadotróficas (FSH y LH) y en las hormonas esteroides gonadales (e.g., estrógenos y testosterona), las cuales provocan la pérdida de la función menstrual en mujeres y la pérdida de la libido en hombres, puede constituir un marcador temprano de este desorden (Foster y Lehmann, 1999).

También hay un cuerpo de evidencia creciente que sugiere que los receptores beta-adrenérgicos periféricos (y quizás los centrales) pueden sufrir una disminución por regulación durante el sobreentrenamiento. Aunque parece haber un incremento en la secreción de noradrenalina durante el ejercicio en atletas con sobreentrenamiento, la disminución en las respuestas de la frecuencia cardíaca y del lactato sanguíneo (incluso con niveles normales de glucógeno muscular) sugiere que el corazón y los músculos (y posiblemente otros tejidos) tienen una respuesta reducida a los efectos de las

catecolaminas (Jeukendrup et al., 1992).

EFECTOS DEL EJERCICIO SOBRE LA FUNCIÓN INMUNE

El principal componente del sistema inmune son los leucocitos. El número circulante y las capacidades funcionales de estas células pueden reducirse con series repetidas de ejercicio intenso y prolongado (para una revisión reciente y extensiva ver Mackinnon 1998b). La razón de esto probablemente se relaciona con el incremento en los niveles de las hormonas del estrés durante el ejercicio y el ingreso en la circulación de leucocitos menos maduros desde la médula ósea. La caída en la concentración sanguínea de glutamina parece también estar implicada entre los causantes de la inmunosupresión asociada con el entrenamiento intenso (Parry Billings et al., 1992).

· **Respuesta de los leucocitos a los antígenos (e.g., proliferación de linfocitos, degranulación de neutrófilos, actividad citotóxica de la células NK o *natural killers*)**
· IgA salival
· Indice neutrófilos/linfocitos
· Indice de células T CD4+/CD8+
· Expresión de las células T CD4+CD45RO+
· Cortisol plasmático o índice cortisol/testosterona
· Esteroides o catecolaminas en la orina
· Glutamina plasmática
· Urea plasmática
· Citoquinas plasmáticas (e.g., IL-6)
· Respuesta del lactato sanguíneo a ejercicios progresivos o de alta intensidad
· Respuesta del cortisol salival o plasmático a ejercicios de alta intensidad

Tabla 2. *Posibles marcadores inmunológicos y bioquímicos del sobreentrenamiento inminente.*

Durante el ejercicio se incrementa la exposición a patógenos transportados por el aire, debido a la mayor velocidad y profundidad de la respiración. El incremento en la permeabilidad del intestino también puede permitir que se incremente la entrada de endotoxinas bacterianas intestinales hacia la circulación, particularmente durante el ejercicio prolongado en el calor (Bosenberg et al., 1998). Una serie aguda de actividad física se acompaña de respuestas que son notablemente similares en muchos aspectos a las respuestas inducidas por una infección: hay un incremento substancial en el número de leucocitos circulantes (principalmente linfocitos y neutrófilos), cuya magnitud se relaciona tanto con la intensidad como con la duración del ejercicio. Además hay un incremento en las concentraciones plasmáticas de varias substancias que se sabe influencian las funciones de los leucocitos, incluyendo citoquinas inflamatorias, tales como interferon-a, factor de necrosis de tumores, interleuquinas 1, 2 y 6, proteínas de fase aguda como la proteína C-reactiva y los fragmentos complementarios activados (Mackinnon, 1998b). También se sabe que los cambios hormonales que ocurren como respuesta al ejercicio, incluyendo la elevación de la concentración plasmática de varias hormonas (e.g., adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento y prolactina) tienen efectos de modulación sobre el sistema inmune (Khansari et al., 1990). El ejercicio agudo produce un incremento temporario en la actividad lítica de las células natural killers (NK), pero se ha demostrado que produce una disminución en la respuesta proliferativa de linfocitos y mitógenos. Los neutrófilos fagocíticos parecen ser activados durante una serie aguda de ejercicio, pero muestran una respuesta reducida a la estimulación por lipopolisacáridos bacteriales (LPS) y una reducida capacidad oxidativa (capacidad asesina) luego del ejercicio, lo cual puede durar varias horas (Robson et al., 1999a). Durante la recuperación del ejercicio, el número y actividad de las células NK cae por debajo de los niveles pre-ejercicio, y si el ejercicio fue de alta intensidad o muy prolongado, el número de linfocitos circulantes pude reducirse, luego del ejercicio y por varias horas, a niveles por debajo del nivel pre-ejercicio, reduciéndose también el índice de linfocitos T CD4+/CD8+ (ayudante/supresor). Luego de la realización de ejercicios intensos, la producción de inmunoglobulinas (anticuerpos) por los linfocitos B está inhibida. Se ha reportado que luego del ejercicio prolongado, la concentración plasmática de glutamina cae aproximadamente un 20% y se mantiene reducida durante algún tiempo (Parry Billings et al., 1992; Walsh et al., 1998a). Para el funcionamiento óptimo de algunos leucocitos, incluyendo linfocitos y macrófagos parecen requerirse niveles normales de glutamina plasmática

(aproximadamente 600 mM). Estos cambios durante las etapas tempranas de la recuperación del ejercicio parecen debilitar la respuesta inmunológica potencial frente a agentes patógenos, y se ha sugerido que esto podría constituir una "ventana abierta" para la infección, representando el período más vulnerable para un atleta en términos de susceptibilidad para contraer una infección (Pedersen y Bruunsgaard, 1995). Ciertamente, en este momento, parece haber una reducción temporaria en varios aspectos de la función inmune y se debería estimular a los atletas para que adopten prácticas que minimicen los riesgos de contraer una infección.

El entrenamiento también produce una modificación en la función inmune, en donde el equilibrio en la mayoría de los cambios sugiere una reducción global en la función inmune, particularmente cuando las cargas de entrenamiento son altas. El número de leucocitos circulantes es generalmente bajo en atletas en reposo en comparación con personas sedentarias (Blannin et al., 1996; Mackinnon, 1998a; 1998b). El bajo recuento de leucocitos sanguíneos puede producirse por la hemodilución (expansión del volumen plasmático) asociada con el entrenamiento, o puede representar una alteración en la cinética de los leucocitos, incluyendo una reducción en la liberación de los mismos desde la médula ósea. En efecto, la gran neutrofilia que acompaña a la realización de una serie de ejercicio prolongado podría, durante meses de entrenamiento intenso, depletar a la médula ósea de la reserva de estas importantes células. Ciertamente, la población sanguínea de estas células en los atletas parece ser menos madura en comparación a la población de células de sujetos sedentarios (Keen et al., 1995) y se ha reportado que la actividad fagocítica de los neutrófilos sanguíneos es marcadamente menor en ciclistas bien entrenados en comparación con sujetos controles sedentarios de la misma edad y peso (Blannin et al., 1996). Los niveles de secreción de inmunoglobulinas tales como las IgA de la saliva son menores en sujetos bien entrenados (Mackinnon, 1996), así como también es menor el índice de linfocitos T CD4+/CD8+ y la respuesta de proliferación de linfocitos estimulada por mitógenos in vitro (Mackinnon, 1996b).

Hay varias causas posibles de la disminución de la función inmune asociada con el entrenamiento intenso. Uno de los mecanismos puede ser simplemente el efecto acumulativo de series repetidas de ejercicio intenso con la consecuente elevación de las hormonas del estrés, particularmente glucocorticoides, lo que causa una inmunosupresión temporal (Khansari et al 1990). Cuando el ejercicio se repite, frecuentemente no hay suficiente tiempo para que el sistema inmune se recupere por completo. Además, los niveles plasmáticos de glutamina pueden cambiar substancialmente luego del ejercicio y reducirse crónicamente luego de sesiones repetidas de entrenamiento intenso prolongado (Parry Billings et al., 1992, Walsh et al., 1998a). La activación de complementos que se produce durante el ejercicio y la disminución de las concentración sérica de complementos con sesiones repetidas de ejercicio, particularmente cuando se produce daño muscular también puede contribuir a la reducción de la inmunidad no específica en atletas; los individuos bien entrenados tienen menores concentraciones séricas de complementos en comparación con individuos sedentarios de control (Mackinnon, 1998b).

INTENTANDO IDENTIFICAR A LOS ATLETAS EN RIESGO DE SOBREENTRENAMIENTO INMINENTE POR MEDIO DE PROCEDIMIENTOS DE MONITOREO

Aun no se han establecido técnicas para la detección del comienzo del sobreentrenamiento. En la actualidad se están estudiando posibles marcadores incluyendo niveles sanguíneos de las hormonas del estrés, anticuerpos, citoquinas y glutamina así como también la capacidad de los leucocitos para responder a la estimulación de los antígenos. La frecuencia cardiaca durante el sueño y los perfiles psicológicos también son otros enfoques que se han estado probando y pueden ser de alguna utilidad. Las mediciones de estos marcadores potenciales hechas en atletas durante su entrenamiento normal y en otros cuyas cargas de entrenamiento se han incrementado marcadamente, así como también en atletas a los que se les ha diagnosticado sobreentrenamiento, puede permitirle a los científicos del deporte monitorear a los atletas y detectar el comienzo del sobreentrenamiento. Si bien no hay un único marcador que pueda ser tomado como indicador de sobreentrenamiento inminente, el monitoreo regular del rendimiento en combinación con variables psicológicas, bioquímicas, inmunológicas y fisiológicas podría ser la mejor estrategia para identificar a los atletas que no pueden hacer frente al estrés de entrenamiento. Algunos de los enfoques que parecen ser prometedores se describen más abajo. Nuevamente es importante enfatizar la necesidad de distinguir entre el sobreentrenamiento, sobreentrenamiento a corto plazo y otras causas potenciales de bajo rendimiento temporal, tales como anemia, infección aguda e ingesta insuficiente de carbohidratos.

Existen varios criterios que debe cumplir un marcador confiable para detectar el inicio del sobreentrenamiento: el marcador debe ser sensible a la carga de entrenamiento e idealmente, no debe ser afectado por otros factores (e.g., dieta). Los cambios en el marcador deberían ocurrir antes que se establezca el sobreentrenamiento y los cambios durante el

ejercicio agudo deberían ser distinguibles de los cambios crónicos. Idealmente, el marcador debería ser relativamente fácil de medir y el procedimiento para realizar la medición no debería ser muy costoso.

MARCADORES BIOQUIMICOS

Glutamina Plasmática

Se ha sugerido que la concentración plasmática de glutamina puede ser un posible indicador de estrés excesivo de entrenamiento (Rowbottom et al., 1996). Se han reportado niveles anormalmente bajos de glutamina plasmática en atletas sobreentrenados, aunque no todos los estudios hallaron una caída en la concentración de la misma en los períodos de incremento del entrenamiento y durante el sobreentrenamiento (para una revisión reciente ver Walsh et al., 1998a). La concentración plasmática de glutamina cae luego de una serie aguda de ejercicio prolongado, pero no luego de ejercicios de alta intensidad y corta duración. La caída en los niveles de glutamina pueden también ocurrir luego de un trauma físico, de quemaduras, inflamación y de una infección. La concentración plasmática de glutamina se incrementa temporalmente luego del consumo de una comida que contenga proteínas, pero cae en aproximadamente un 25% luego de varios días de una dieta baja en carbohidratos (Greenhaff et al., 1988). Por lo tanto, si se va a utilizar a la glutamina como un marcador del sobreentrenamiento inminente, como lo han sugerido varios autores (Rowbottom et al., 1996), entonces se deberían estandarizar la dieta, la hora de extracción de las muestras en relación a la última sesión de ejercicios y la ingesta de alimentos, y además se deberían tener en cuenta otros factores (e.g., infección, lesiones tisulares).

Actividad del a Creatinquinasa Plasmática

El daño muscular inducido por el ejercicio es un candidato probable de la caída temporal del rendimiento durante períodos de sobreentrenamiento a corto plazo y muchos atletas a los cuales se les ha diagnosticado sobreentrenamiento reportaron que sentían sus músculos inflamados. Las consecuencias del daño muscular inducido por el ejercicio incluyen dolor muscular, inflamación y rigidez; reducción en el rango de movimiento, concentraciones sanguíneas de lactato más altas de las normales, mayor percepción del esfuerzo durante el ejercicio, pérdida de fuerza y reducción de la producción máxima de potencia dinámica, lo cual puede durar entre 5-10 días (Jones et al., 1986, Gleeson et al., 1995). Un índice práctico de daño muscular en atletas que realizan entrenamientos intensos es la elevación de proteínas musculares en el plasma sanguíneo (e.g., mioglobina, creatinaquinasa o lactato dehidrogenasa). Sin embargo, los atletas bien entrenados que realizan acciones musculares excéntricas no muestran con frecuencia grandes incrementos en la actividad plasmática de la creatinaquinasa, aunque si experimentan inflamación muscular, quizás como resultado del daño y la inflamación de las estructuras de tejido conectivo de los músculos. Otro efecto adverso del daño muscular inducido por el ejercicio es que perjudica la restauración del glucógeno muscular (O'Reilly et al., 1987). Las reservas de glucógeno se depletan luego del ejercicio intenso prolongado. Los músculos dañados tienen una capacidad desmejorada para absorber glucosa de la sangre, la cual se requiere par resintetizar el glucógeno dentro del músculo. Por lo tanto podría esperarse que como resultado de esto se produzca una reducción en el rendimiento de resistencia en las series de ejercicio subsiguientes. La valoración de la actividad plasmática de creatinaquinasa puede ser potencialmente útil, no como marcador del sobreentrenamiento, sino como una forma de identificar un estado de daño muscular reciente o de sobreentrenamiento temporal a corto plazo.

Urea Plasmática

Algunos autores han sugerido que la concentración de desechos de nitrógeno en el plasma sanguíneo (e.g., urea, 3-metil-histidina y ácido úrico) podría proporcionar una medida del catabolismo muscular y por lo tanto ser un marcador del sobreentrenamiento (Kinderman, 1986), debido a la asociación con el estado catabólico (presumiblemente causado por una elevación crónica en las hormonas glucocorticoides). El problema principal aquí es que el ejercicio prolongado agudo se asocia con una elevación temporal de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico y de urea y que esta última esta marcadamente influenciada por la ingesta proteica reciente. Por lo tanto, la concentración plasmática de urea no cumple con los requerimientos para ser un indicador confiable del comienzo del sobreentrenamiento.

Hormonas Plasmáticas

El índice cortisol/testosterona ha sido propuesto como un marcador potencial de sobreentrenamiento en base a la conjetura de que el cortisol es una hormona catabólica y la testosterona es una hormona anabólica. Sin embargo, la lógica de este argumento no es convincente y varios estudios revisados por Eichner (1995) han fallado en observar un cambio significativo en este índice durante el incremento progresivo de las cargas de entrenamiento en atletas bien entrenados.

La excreción nocturna de catecolaminas por la orina parece ser menor de la normal en atletas sobreentrenados lo cual refleja una reducción en la estimulación simpática (Foster y Lehmann, 1999). Esto podría ofrecer cierta esperanza en cuanto al hallazgo de un marcador hormonal de sobreentrenamiento inminente, pero un enfoque aun más prometedor puede ser la medición de respuesta de la hormona del estrés a una o más series de ejercicio de alta intensidad. Si durante el desarrollo del síndrome de sobreentrenamiento hay una disminución por regulación de los receptores hormonales periféricos y/o una disfunción central en la regulación hormonal a nivel hipotalámico-pituitario, entonces se podría esperar observar una respuesta disminuida del cortisol al ejercicio en atletas con riesgos de sobreentrenarse. Existe cierta evidencia de que esto sea así (Figura 1), aunque se necesitan más investigaciones para establecer cual de los protocolos de evaluación es más sensible para identificar este problema. El hecho de que el cortisol puede ser medido fácilmente en la saliva utilizando kits comercialmente disponibles para radioinmunoensayo o ensayo con sustancias inmunoabsorbentes unidas a enzimas, podría ofrecer una manera de identificar a atletas en riesgo de sobreentrenamiento sin la necesidad de realizar análisis sanguíneos.

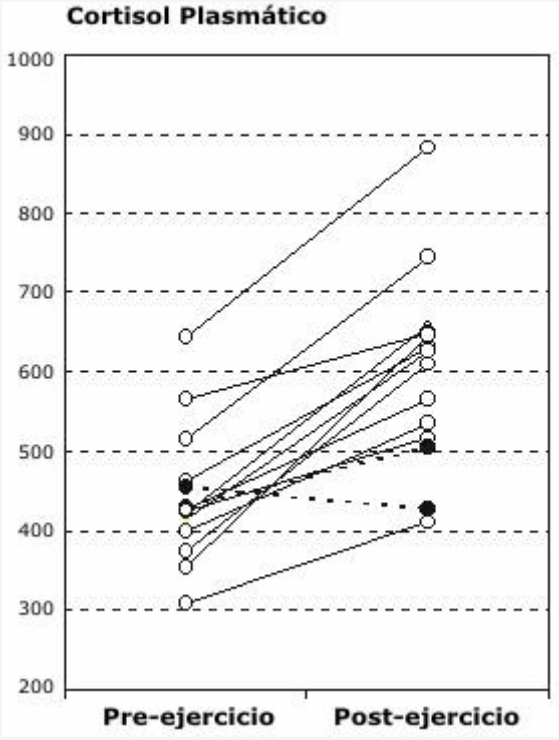


Figura 1. *Cambios en la concentración plasmática de cortisol en ciclistas profesionales luego de dos series de 10 minutos de ascensos intensos (frecuencia cardíaca entre 185-195 latidos/minuto). Los símbolos blancos representan a ciclistas entrenados y saludables. Los símbolos negros representan a dos ciclistas de los cuales se sospechaba que sufrían de sobreentrenamiento. Observe la respuesta pequeña o ausencia de respuesta al ejercicio en estos dos individuos. Datos de Gleeson et al. (2000).*

Barron et al. (1985) también han presentado evidencia de deficiencia adrenocortical en atletas que sufren del síndrome de sobreentrenamiento. Estos investigadores hallaron que las respuestas de la hormona del crecimiento, ACTH y de la prolactina a la hipoglucemia inducida por insulina (un potente estímulo para la actividad nerviosa simpática) era menor en un pequeño grupo (n=4) de atletas sobreentrenados en comparación con sujetos controles bien entrenados y saludables. Sin embargo, por razones obvias, esto podría no ser útil como parte de una batería de test de rutina para detectar la inminencia de sobreentrenamiento.

Perfiles de Lactato Sanguíneo

Algunos estudios han reportado menores concentraciones de lactato sanguíneo durante test submáximos de ejercicio en atletas sobreentrenados (Figura 2). Esto ha sido explicado en base a bajos niveles de glucógeno muscular, una respuesta disminuida de las catecolaminas al ejercicio o una reducción en la respuesta del tejido muscular a los efectos de las catecolaminas (Jeukendrup et al., 1992). Esto contrasta con la elevada respuesta del lactato sanguíneo al ejercicio luego de la inducción de daño muscular, descrita por Gleeson et al. (1998) y puede ofrecer una manera de distinguir entre el sobreentrenamiento y el sobreentrenamiento a corto plazo. Por lo tanto, como se muestra en la Figura 3, un test

estandarizado de ejercicio de alta intensidad con mediciones de lactato post-ejercicio podría ser utilizado como una herramienta para identificar a atletas que estén en riesgo de entrar en sobreentrenamiento, tales tests debería ser realizados regularmente (digamos cada 2 semanas).

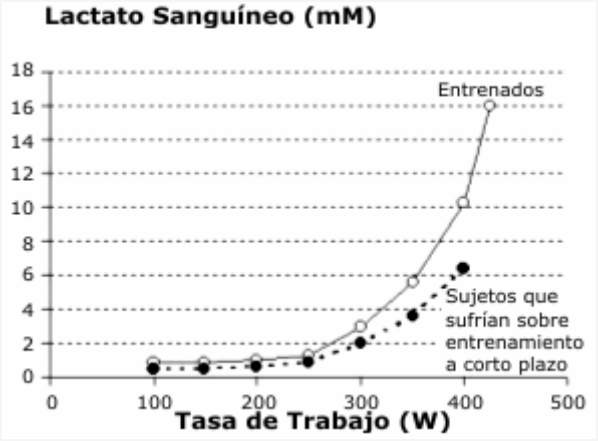


Figura 2. *Ejemplo de una baja respuesta del lactato sanguíneo a ejercicios progresivos en cicloergómetro luego de un período de sobreentrenamiento a corto plazo en ciclistas de elite. Datos de Jeukendrup et al. (1992).*

MARCADORES INMUNOLOGICOS

El sistema inmune es extremadamente sensible al estrés tanto fisiológico como psicológico, y por lo tanto las variables inmunológicas podrían ser potencialmente utilizadas como un índice de estrés en relación al entrenamiento. El monitoreo regular de la sangre podría en el futuro proporcionar una ventana de diagnostico para evaluar el impacto del ejercicio agudo y crónico sobre la salud (Smith y Pyne, 1997). El primer problema aquí es que las mediciones de la función inmune son costosas y comúnmente se limitan a solo un aspecto de lo que es un sistema multifacético, el cual contiene mucha redundancia. Varios aspectos del sistema inmune son afectados tanto por el ejercicio agudo como por el ejercicio crónico, y por su puesto, por lesiones tisulares e infecciones.

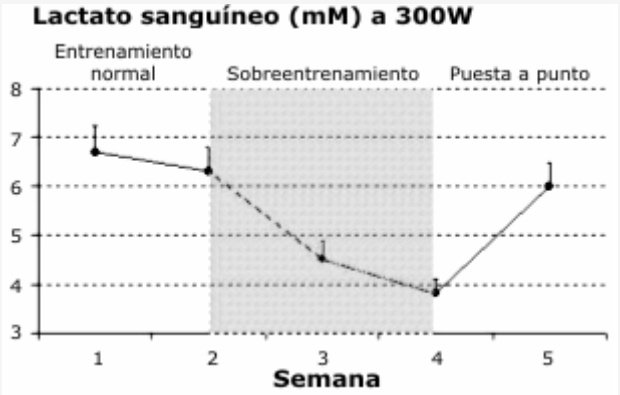


Figura 3. *Reducción en la concentración sanguínea de lactato durante ciclismo con una carga de 300 W durante un período de sobreentrenamiento en comparación con períodos normales de entrenamiento y de recuperación para la puesta a punto en un grupo de ciclistas de elite. Datos de Jeukendrup et al. (1992).*

Recuento de Subpoblaciones de Leucocitos Sanguíneos

La mayoría de los atletas sobreentrenados tienen recuentos de leucocitos sanguíneos anormalmente bajos, lo cual significa que el monitoreo sanguíneo regular podría ser una guía para cuando el ejercicio se vuelve muy estresante. El ejercicio prolongado en particular causa una gran liberación de neutrófilos desde la médula ósea y parece posible que las series repetidas de ejercicio prolongado a través de las semanas o de los meses puede realmente depletar a la médula ósea de sus reservas de neutrófilos maduros. Esto podría explicar los recuentos de neutrófilos inusualmente bajos observados en muchos atletas sobreentrenados. Esto, combinado con un efecto depresor de las series agudas de ejercicio sobre la función de los neutrófilos (Smith y Pyne 1997, Robson et al., 1999a) es probable que haga que estos individuos sean mucho más susceptibles a contraer una infección. Varios estudios recientes indican que el consumo de carbohidratos durante el ejercicio prolongado reduce marcadamente el aumento en el número de neutrófilos circulantes (Nehlsen-Canarella et al., 1997, Nieman, 1998) y también evita la falla funcional de los neutrófilos (Bishop et al., 2000) observada durante tests de ejercicio sin suplementación con carbohidratos.

Debido a que en las horas siguientes a la recuperación del ejercicio el recuento de neutrófilos sanguíneos continua incrementándose y que el recuento de linfocitos sanguíneos se reduce, se ha sugerido que el índice neutrófilos/linfocitos (N/L) puede ser una buena medición del estrés producido por el ejercicio y de la subsiguiente recuperación (Nieman 1998). El índice N/L comúnmente regresa a los valores normales dentro de las 6-9 horas posteriores al ejercicio, pero si el ejercicio ha sido particularmente prolongado y estresante, el índice N/L puede seguir elevado hasta 24 horas después del ejercicio (Figura 4). Una ventaja de este marcador es que el índice N/L puede ser fácilmente estimado bajo un microscopio óptico utilizando el método de tinción de sangre con tinta Wright.

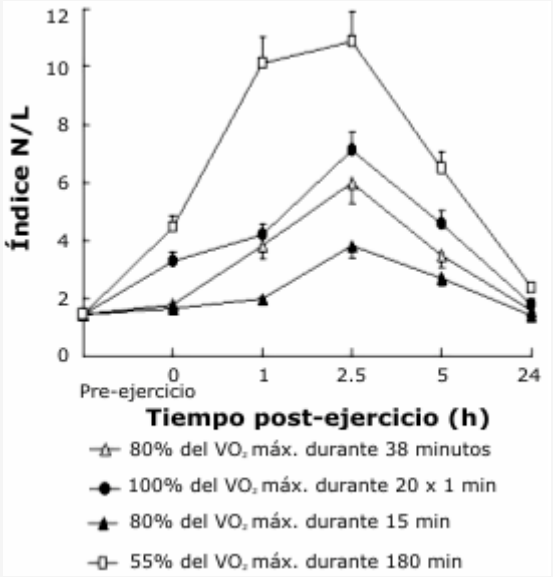


Figura 4. *Cambios en el índice neutrófilos/linfocitos (N/L) luego de ejercicios en cicloergómetro de diferentes duraciones e intensidades. Datos de Robson et al. (1999a) y Walsh et al. (1998b). VO_2máx., máximo consumo de oxígeno.*

El número de subpoblaciones de linfocitos circulantes cambia con el ejercicio y el entrenamiento. Con entrenamientos de alta intensidad, se produce una disminución en el índice de linfocitos T CD4+/CD8+ (ayudante / supresor). Sin embargo, esto no ha mostrado ser diferente en atletas a los cuales se les diagnosticó sobreentrenamiento en comparación con atletas saludables bien entrenados. Un estudio reciente (Gabriel et al., 1998) ha mostrado que la expresión de otras proteínas sobre la superficie celular de los linfocitos T parece ser lo suficientemente sensible para distinguir entre los atletas sobreentrenados y los atletas saludables (Figura 5). La expresión de CD45RO+ sobre las células CD4+ (pero no el número de células T CD45RO+ circulantes) fue significativamente mayor en aquellos atletas que sufrían del síndrome de sobreentrenamiento en comparación con los controles saludables y bien entrenados. Utilizando este indicador, se podría clasificar el sobreentrenamiento con alta especificidad y sensibilidad.

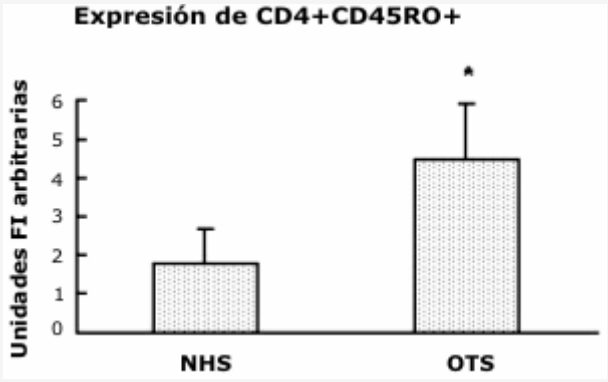


Figura 5. *Intensidad media de fluorescencia (FI) del antígeno CD45RO-FITC sobre células CD4+ en atletas con nivel normal de salud (NHS) y con síndrome de sobreentrenamiento (OTS). Datos de Grabriel et al., (1998). * p<0.001 OTS vs. NHS.*

Varios índices de la función de los neutrófilos parecen ser sensibles a la carga de entrenamiento. Un período de 5 semanas de entrenamiento de la resistencia en sujetos previamente sedentarios causó una reducción del 30% en la respuesta de degranulación de neutrófilos estimulada por LPS (Blannin et al., 1997) y un período de 2 semanas de entrenamiento intensificado en triatletas bien entrenados estuvo asociado con una caída del 20% en la respuesta de degranulación de neutrófilos estimulada por LPS (Robson 1999b, Tabla 3). Otras funciones de los leucocitos incluyendo la proliferación de linfocitos estimulada por mitógenos y la síntesis de anticuerpos y la actividad de las células citotóxicas natural killers han mostrado ser sensibles a la carga de entrenamiento en atletas bien entrenados (Tabla 3). Sin embargo, no se ha determinado si estas mediciones de la función de las células inmunes son capaces de distinguir entre atletas sobreentrenados y atletas saludables (Verde et al., 1992).

El principal anticuerpo o inmunoglobulina (Ig) hallada en las secreciones externas (e.g., mucus, lágrimas, saliva) es la IgA y se considera que este es un importante mecanismo de defensa, particularmente contra patógenos que causan URTI. Se han reportado bajos niveles salivales de IgA en atletas sobreentrenados y en períodos de intensificación del entrenamiento en nadadores de elite pudo observarse una caída progresiva en la concentración salival de IgA (Mackinnon, 1996). Por lo tanto, el monitoreo regular de los niveles salivales de IgA puede ser de utilidad como medio para detectar el sobreentrenamiento. Sin embargo, hay una amplia variación en la concentración salival de IgA de reposo entre diferentes individuos y hay cierto grado de desacuerdo en la literatura acerca de los efectos agudos del ejercicio sobre la secreción salival de IgA (Blannin et al., 1998). Ciertamente, para esta variable, y de hecho para la mayoría sino para todas las otras variables que han sido sugeridas como marcadores potenciales del estrés crónico provocado por el ejercicio, es esencial obtener perfiles individuales e identificar cual es el valor basal normal para un individuo saludable. La simple comparación de “un solo valor” para un atleta particular con respecto a la media de un grupo o con un rango normal es con mucha frecuencia para nada sensible, errónea o no informativa.

MARCADORES PSICOLOGICOS Y FISIOLOGICOS

También se pueden realizar perfiles psicológicos para evaluar algunos efectos, utilizando perfiles de puntuaciones personales de estados de ánimo; algunos científicos creen que la mejor forma de medir el sobreentrenamiento es a través de cómo se siente el atleta: a medida que el entrenamiento avanza, el atleta tiende a desarrollar trastornos en el humor relacionados con la dosis de entrenamiento, caracterizados por una reducción en el vigor y un incremento en los estados de ánimos negativos tales como depresión, tensión, enojo, fatiga y confusión (Morgan et al., 1987). También se ha recomendado valorar las sensaciones de inflamación muscular y de fatiga durante y después de cada sesión de entrenamiento (Noakes, 1992), lo que puede ser una forma efectiva de monitorear la recuperación de la imposición deliberada de sobreentrenamiento a corto plazo y de identificar de forma temprana el desarrollo del síndrome de sobreentrenamiento.

Monitoreo de la Frecuencia Cardiaca

El monitoreo de la frecuencia cardiaca pude ser utilizado para ayudar a detectar etapas tempranas de sobreentrenamiento. El incremento en la frecuencia cardiaca de reposo (comúnmente observado como palpitaciones luego de que los atletas se despiertan a la mañana) puede indicar fatiga o sobreentrenamiento, pero una medición más sensible y confiable es la

frecuencia cardiaca medida por radiotelemetría durante el sueño. Jeukendrup et al. (1992) realizaron un estudio con ocho ciclistas bien entrenados que estaban realizando un programa de entrenamiento en el cual se incrementó la duración semanal de los entrenamientos en un 45% junto con un incremento en la duración de las series de alta intensidad del 350%. Luego de 2 semanas, el rendimiento se había reducido en todos los sujetos. La frecuencia cardiaca máxima se redujo significativamente con el sobreentrenamiento. El rendimiento en las pruebas contrarreloj se redujo y la frecuencia cardiaca durante la prueba también se redujo, pero no se observaron diferencias en la percepción del esfuerzo. En estos ciclistas sobreentrenados la frecuencia cardiaca durante el sueño se incrementó. Además su patrón de frecuencia cardiaca durante la noche fue menos regular y los picos fueron mayores luego del sobreentrenamiento (Jeukendrup y Van Dieman, 1998).

	Entrenamiento normal	**Entrenamiento intenso**	
Degranulación de neutrófilos estimulada por LPS • (fg/célula)	166 (13)	111 (7) *	Robson et al. (1999b), (n=8)
Indice neutrófilos/linfocitos	1.4 (0.2)	1.5 (0.2)	Entrenamiento fraccionado adicional
IgA en la saliva (mg/l)	115 (21)	104 (25)	Sesiones
Cortisol plasmático (nM)	431 (37)	471 (42)	
Glutamina plasmática (mM)	686 (46)	646 (50)	
CK en plasma (U/l)	137 (33)	564 (189) *	
Indice de células T CD4+/CD8+	2.91 (0.71)	2.05 (0.32)	Verde et al. (1992), (n=10)
Síntesis IgG (ng/ml)	644 (207)	537 (130) *	Incremento en el entrenamiento de distancia
Síntesis de IgM (ng/ml)	730 (190)	585 (445) *	En un 35%

Tabla 3. *Variables inmunológicas y bioquímicas sanguíneas en reposo de atetas de resistencia durante el entrenamiento normal y luego de 2-3 semanas de entrenamiento de alta intensidad. Todos los datos son presentados como medias (±DE). * p<0.05, efecto significativo del entrenamiento adicional. LPS, lipopolisacárido; CK, creatinquinasa; CD, cluster de diferenciación; Ig, inmunoglobulinas. • Liberación de elastasa en respuesta a la estimulación con LPS bacteriano.*

CONCLUSIONES Y BATERIA DE TEST SUGERIDOS PARE EL MONITOREO DE ATLETAS EN RIESGO DE SOBREENTRENAMIENTO

Los marcadores prácticos del sobreentrenamiento serán aquellos que puedan medirse rutinariamente en el laboratorio y que puedan ser ofrecidos a los atletas como parte del respaldo médico y de la ciencia del deporte. La identificación de factores comunes entre atletas sobreentrenados en comparación con atletas bien entenados que no sufran de bajas en el rendimiento podría permitir una intervención apropiada para evitar que los atletas progresen a etapas de sobreentrenamiento más serias. En la Tabla 4 se muestra una batería posible de mediciones que incluyen aquellos marcadores sobre los cuales la evidencia científica indica que son confiables para detectar el sobreentrenamiento. Si se sospecha que un atleta esta sobreentrenado, se requerirán también otras mediciones para excluir otras causas posibles de bajo rendimiento, incluyendo fatiga post-viral, fiebre glandular, depresión clínica, mala alimentación, anemia, desordenes tiroideos, miocarditis u otros problemas médicos que interfieran con la recuperación.

Rendimiento.
Cuestionarios acerca del estado de ánimo.
Diario de respuestas al entrenamiento (fatiga, inflamación muscular) y síntomas de enfermedad.
Frecuencia cardiaca durante el sueño.
Respuesta del lactato sanguíneo y del cortisol a ejercicios de alta intensidad o a ejercicios progresivos.
Actividad de la creatinquinasa plasmática.
Indice Cortisol/Testosterona.
Secreción nocturna de adrenalina y noradrenalina en la orina.
Hematología de rutina (hemoglobina sanguínea, ferritina sérica, recuento de leucocitos).
Expresión de linfocitos T CD4+/CD45RO+.
Experiencia del entrenador y del atleta.

Tabla 4. *Monitoreo individual: una batería de test sugerida para detectar el posible sobreentrenamiento.*

Claramente, los atletas que tengan infecciones, estén cansados, con inflamación, o mal alimentados, no podrán rendir al máximo de sus posibilidades. El entrenamiento excesivo con tiempo insuficiente para la recuperación deriva en un síndrome debilitante en el cual el rendimiento y el bienestar pueden verse afectados durante meses. La eliminación o la minimización de estos problemas, aconsejando y guiando a los atletas acerca de las cargas de entrenamiento, de los tiempos de recuperación, de la nutrición o de la intervención farmacológica y del constante monitoreo utilizando una batería de marcadores puede ayudar a evitar el desarrollo del síndrome de sobreentrenamiento en los atletas. Aunque se necesitan más investigaciones, parece que el monitoreo regular de la frecuencia cardiaca, de la concentración plasmática de cortisol y de la respuesta del lactato sanguíneo a una serie estandarizada de ejercicio de alta intensidad podría proporcionar una manera efectiva y confiable de identificar a atletas que estén en riesgos de desarrollar el síndrome de sobreentrenamiento.

REFERENCIAS

1. Barron, J.L., Noakes, T.D., Levy, W., Smith, C. and Millar, R.P (1985). Hypothalamic dysfunction in overtrained athletes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 60, 803-806*
2. Bishop, N.C., Blannin, A.K., Rand, R., Johnson, R. and Gleeson, M (2000). Effects of carbohydrate supplementation on the blood neutrophil degranulation responses to prolonged cycling. *International Journal of Sports Medicine 21 (Suppl 1), S73*
3. Blannin, A.K., Chatwin, L.J., Cave, R., and Gleeson, M (1996). Effects of submaximal cycling and long term endurance training on neutrophil phagocytic activity in middle aged men. *British Journal of Sports Medicine 30, 125-129*
4. Blannin, A.K., Gleeson, M., Brooks, S. and Cave, R (1997). The effect of endurance training on the bacterially stimulated degranulation of human neutrophils in vitro. *Journal of Sports Sciences 15, 38*
5. Blannin, A.K., Robson, P.J., Walsh, N.P., Clark, A.M., Glennon, L. and Gleeson, M (1998). The effect of exercising to exhaustion at different intensities on saliva immunoglobulin A, protein and electrolyte secretion. *International Journal of Sports Medicine 19, 547-552*
6. Bosenberg, A.T., Brock-Utne, J.G., Gaffin, S.L., Wells, M.T.B. and Blake, G.T.W (1988). Strenuous exercise causes systemic endotoxemia. *Journal of Applied Physiology 65, 106-108*
7. Budgett, R (1990). Overtraining syndrome. *British Journal of Sports Medicine 24, 231-236*
8. Eichner, E.R (1994). Overtraining: Consequences and prevention. *Journal of Sports Sciences 13, S41-S48*
9. Foster, C. and Lehmann, M (1999). Overtraining syndrome. *Insider (Isostar Sport Nutrition Foundation) 7, 1-5*
10. Fry, R.W., Morton, A.R. and Keast, D (1991). Overtraining in athletes: An update. *Sports Medicine 12, 21-65*
11. Gabriel, H.H.W., Urhausen, A., Valet, G., Heidelbach, U. and Kindermann, W (1998). Overtraining and immune system: A prospective longitudinal study in endurance athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise 30, 1151-1157*
12. Gleeson, M., Blannin, A.K., Zhu, B., Brooks, S. and Cave, R (1995). Cardiorespiratory, hormonal and haematological responses to submaximal cycling performed 2 days after eccentric or concentric exercise bouts. *Journal of Sports Sciences 13, 471-479*
13. Gleeson, M., Blannin, A.K., Walsh, N.P., Field, C.N.E. And Pritchard, J.C (1998). Effect of exercise-induced muscle damage on the blood lactate response to incremental exercise in humans. *European Journal of Applied Physiology 77, 292-295*
14. Gleeson, M., Jeukendrup, A.E., Blannin, A.K. and Bishop, N.C (2000). Plasma and saliva cortisol responses to hill climbing in elite road race cyclists. *Medicine and Science in Sports and Exercise 32 Suppl, S271*

15. Greenhaff, P.L., Gleeson, M. and Maughan, R.J (1988). The influence of an alteration in diet composition on plasma and muscle glutamine levels in man. *Clinical Science 74, 20P*
16. Jeukendrup, A.E., Hesselink, M.K.C., Snyder, A.C., Kuipers, H. and Keizer, H.A (1992). Physiological changes in male competitive cyclists after two weeks of intensified training. *International Journal of Sports Medicine 13, 534-541*
17. Jeukendrup, A.E. and Van Dieman, A (1998). Heart rate monitoring during training and competition in cycling. *Journal of Sports Sciences 17, S591-S599*
18. Jones, D.A., Newham, D.J., Round, J.M. and Tolfree, S.E.J (1986). Experimental human muscle damage: morphological changes in relation to other indices of damage. *Journal of Physiology 375, 435-448*
19. Keen, P., Mccarthy, D.A., Passfield, L., Shaker, H.A.A. and Wade, A.J (1995). Leucocyte and erythrocyte counts during a multi-stage cycling race (The Milk Race). *British Journal of Sports Medicine 29, 61-65*
20. Khansari, D.N., Murgo, A.J. and Faith, R.E (1990). Effects of stress on the immune system. *Immunology Today 11, 170-175*
21. Kindermann, W (1986). Overtraining - an expression of faulty regulated development. *translated from Deutsche Zietschrift Fur Sportmedizin 37, 238-245*
22. Lehmann, M., Foster, C., Dickuth, H.-H. and Gastmann, U (1998). Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Medicine and Science in Sports and Exercise 30, 1140-1145*
23. Mackinnon, L.T (1996). Exercise, immunoglobulin and antibody. *Exercise Immunology Review 2, 1-35*
24. Mackinnon, L.T (1998). Effects of overreaching and overtraining on immune function. *In: Overtraining In Sport. Ed: Kreider, R.B., Fry, A.C., O'toole, M.L. Champaign Il: Human Kinetics. 219-241*
25. Mackinnon, L.T (1998). Exercise And Immunology. *2nd Edition. Champaign Il: Human Kinetics*
26. Morgan, W.P., Brown, D.R. and Raglin, J.S (1987). Mood disturbance following increased training in swimmers. *British Journal of Sports Medicine 21, 107-114*
27. Nehlsen-Cannarella, S.L., Fagoaga, O.R., Nieman, D.C., Henson, D.A., Butterworth, D.E., Schmitt, R.L., Bailey, E.M., Warren, B.J., Utter, A. and Davis, J.M (1997). Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running. *Journal of Applied Physiology 82, 1662-1667*
28. Nieman, D.C (1994). Exercise, infection and immunity. *International Journal of Sports Medicine 15, S131-S141*
29. Nieman, D.C (1998). Influence of carbohydrate on the immune response to intensive, prolonged exercise. *Exercise Immunology Review 4, 64-76*
30. Noakes, T.D (1992). Lore Of Running 2nd Edition. *Cape Town: Oxford University Press*
31. O'reilly, K.P., Warhol, M.J. and Fielding, R.A (1987). Eccentric exercise-induced muscle damage impairs muscle glycogen repletion. *Journal of Applied Physiology 63, 252-256*
32. Parry-Billings, M., Budgett, R., Koutedakis, Y., Blomstrand, E., Brooks, S., Williams, C., Calder, P.C., Pilling, S., Baigre, R. and Newsholme, E.A (1992). Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome: Possible effects on the immune system. *Medicine and Science in Sports and Exercise 24, 1353-1358*
33. Pedersen, B.K. and Bruunsgaard, H (1995). How physical exercise influences the establishment of infections. *Sports Medicine 19, 393-400*
34. Robson, P.J., Blannin, A.K., Walsh, N.P., Castell, L.M. and Gleeson, M (1999). Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *International Journal of Sports Medicine 20, 128-135*
35. Robson, P.J., Blannin, A.K., Walsh, N.P., Bishop, N.C. and Gleeson, M (1999). The effect of an acute period of intense interval training on human neutrophil function and plasma glutamine in endurance-trained male runners. *Journal of Physiology 515P: 84-85P*
36. Rowbottom, D.G., Keast, D. and Morton, A.R (1996). The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Medicine 21, 80-97*
37. Smith, J.A. and Pyne, D.B (1997). Exercise, training, and neutrophil function. *Exercise Immunology Review 3, 96-116*
38. Verde, T., Thomas, S. and Shephard, R.J (1992). Potential markers of heavy training in highly trained endurance runners. *British Journal of Sports Medicine 26, 167-175*
39. Walsh, N.P., Blannin, A.K., Robson, P.J. and Gleeson, M (1998). Glutamine, exercise and immune function: links and possible mechanisms. *Sports Medicine 26,: 177-191*

Cita Original

Michael Gleeson. Biochemical and Immunological Markers of Over-Training. Journal of Sports Science and Medicine; Vol. 1 (2), 31-41, 2002.