

*El deporte como causa de estrés oxidativo y hemólisis*Javier F. Bonilla, M.D.<sup>1</sup>, Raúl Narváez, M.D., M.Sc.<sup>2</sup>, Lilian Chuaire M.Sc.<sup>3</sup>**RESUMEN**

Desde hace más de tres décadas se estableció que el ejercicio puede producir la anemia, una de las causas en la deficiencia de oxigenación a los tejidos. Sin embargo, esta relación preliminar realmente corresponde a un evento donde el plasma se diluye, razón por la cual no es una verdadera anemia, por lo que se acuñó el término “pseud anemia del deportista”. La nueva información relaciona el ejercicio, de moderado a exhaustivo, con la pérdida de sangre a través de los sistemas gastrointestinal y urinario, así como con la ruptura de los eritrocitos debida a eventos mecánicos, osmóticos y oxidativos. Entonces ahora es más clara la asociación entre el ejercicio crónico y el deterioro en el número y forma de los hematíes, lo que constituye evidencia en favor de una verdadera anemia del deportista, de clara causa ferropénica. La información reciente abre la discusión acerca de la etiología hemolítica como factor coadyuvante en la anemia, y acerca del papel que en ella tiene el estrés oxidativo. La presente es una revisión actualizada que relaciona el deporte y la anemia, además de presentar los orígenes de la anemia ferropénica y de la hemólisis en deportistas.

*Palabras clave:* Anemia; Fisiología; Ejercicio.

*Sports as a cause of oxidative stress and hemolysis*

**SUMMARY**

More than three decades ago, it was established that anemia, a cause of tissue oxygenation deficiency, can be caused by exercise. However, this preliminary relationship was dilutional and for this reason the term “sports pseudoanemia” was made. New data relate exercise from moderated to exhaustive, with blood loss through gastrointestinal and urinary tracts, as well as erythrocytes rupture by mechanical, osmotic and oxidative events. Therefore, now the association between chronic exercise and impairment in erythrocytes number and form is clearer, which is evidence in favor of a true anemia in sports. In this anemia it is evident the ferropenic etiology. But recent information opens discussion about whether hemolytic etiology is a co adjuvant factor to anemia, and on the role of oxidative stress in it. This paper is an updated review for a relationship between sports and anemia, and for assessing causes of ferropenic anemia and of sports hemolysis.

*Key words:* Anemia; Physiology; Exercise.

Se puede definir la anemia como el estado en que la cantidad y/o la calidad de los eritrocitos circulantes está por debajo de los niveles considerados normales para determinado individuo, según los rangos de referencia para la hemoglobina (Hb) y el recuento eritrocitario apropiados para la edad, el sexo y la altura sobre el nivel del mar.

Existe un número creciente de investigaciones que informan cambios tanto en los índices fisiológicos de los eritrocitos, como en la eritropoyesis misma, después de una sesión de entrenamiento físico en general, o de ejer-

cicio aeróbico de alta intensidad<sup>1</sup>. Esto lleva a postular al ejercicio físico como un posible causante de anemia, y de ahí derivó hace aproximadamente tres décadas el término “anemia del deportista”<sup>2-4</sup> para designar a un estado anémico límite (*borderline*) propio de individuos que practican alguna actividad física en forma regular, por ejemplo atletas<sup>5</sup>. En ellos se identificó un efecto hemodilucional, que no se debe considerar como un estado anémico verdadero sino más bien como una adaptación reológica al ejercicio<sup>6</sup>. En varios estudios se ha determinado que la frecuencia de este tipo de anemia es igual en grupos pro-

1. Profesor Asistente, Facultad de Rehabilitación y Desarrollo Humano, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. e-mail: jfbonill@urosario.edu.co

2. Profesor Principal, Coordinador Laboratorio de Fisiología, Instituto de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. e-mail: rnarvaez@urosario.edu.co

3. Profesora Principal, Instituto de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. e-mail: lchuaire@urosario.edu.co

Recibido para publicación diciembre 3, 2004 Aprobado para publicación octubre 26, 2005

blema constituidos por atletas, respecto de los grupos control. El ejercicio puede afectar la concentración de Hb de manera impredecible, puesto que durante y después de la sesión de ejercicio es posible encontrar modificaciones en sus valores por ejemplo debido a hemoconcentración, o a cambios en el grado de hidratación del individuo<sup>7</sup>.

Buena parte de las dificultades para determinar con precisión si hay o no anemia debida al ejercicio reside en las diferencias existentes entre las poblaciones estudiadas, así como en la diversidad de definiciones y etiologías propuestas para la anemia<sup>8</sup>.

Cuando la etiología es dilucional, no se trata de una anemia verdadera, de ahí el término pseudoanemia. Ahora, cuando los beneficios del ejercicio son cada vez más controvertidos (vgr. muerte súbita del deportista<sup>9</sup>) y existen diversas investigaciones a favor y en contra de la actividad física tanto regular como ocasional<sup>10</sup>, es importante determinar si el ejercicio es causa de anemia en el individuo, en el cual pueden concurrir otras etiologías sumadas al evento dilucional. Desde esta perspectiva, el diagnóstico de una anemia verdadera se debe hacer mediante la evaluación de aspectos clínicos pero también de parámetros hematológicos como la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), a la que no afecta la hemodilución<sup>11</sup>.

Donde es evidente la etiología ferropénica, se ha descrito el ejercicio como uno de los causantes de anemia. Está en discusión cuánto contribuye la etiología hemolítica a la anemia del ejercicio, y ya se empieza a entender mejor el papel del estrés oxidativo en esta anemia.

**Anemia ferropénica secundaria al ejercicio.** La anemia ferropénica se ha relacionado con una disminución en el rendimiento del deportista<sup>12</sup>. Afecta en particular a los maratonistas, y es la forma de anemia del ejercicio más estudiada<sup>13</sup>. Sus causas pueden ser hemoglobinuria, hematuria, sangrado gastrointestinal y pérdida de hierro por sudoración profusa<sup>14</sup>.

**Hemoglobinuria.** El primer informe acerca de la hemoglobinuria asociada con el ejercicio data de 1881, cuando Fleischer *in* Jones y Newhouse<sup>15</sup> describió la presencia de orina oscura en un joven soldado después de participar en una marcha, y la llamó hemoglobinuria del marchista. La hemoglobinuria, a veces asociada con hematuria, puede promover una condición anémica en atletas competitivos<sup>15</sup> especialmente en corredores de grandes distancias<sup>16</sup>. Esta condición anémica se ha relacionado con hemólisis asociada con el ejercicio, y conse-

cuentes hipohaptoglobulinemia y aumento de la Hb plasmática<sup>17</sup>. Hay muchos indicios de que la hemoglobinuria puede ser más común de lo que se cree, si bien parece ser autolimitada y benigna<sup>18</sup>.

**Hematuria.** La hematuria está documentada tanto en ejercicios de contacto (fútbol o boxeo) como en aquellos en que no lo hay (natación o remo). Puede ser macro o microscópica. Es frecuente, autolimitada y benigna, pues desaparece 48 a 72 horas después del ejercicio<sup>18</sup>. Se puede relacionar o no con trauma vesical y/o renal. Cuando es no traumática se asocia con isquemia glomerular debida a vasoconstricción de los vasos renales y esplácnicos, o bien, puede deberse a aumento de la presión de filtración secundaria a vasoconstricción de arteriolas eferentes. La severidad de la hematuria es proporcional a la intensidad y a la duración del ejercicio<sup>19</sup> y puede cursar con deshidratación, mioglobinuria y peroxidación lipídica en eritrocitos<sup>15,20</sup>.

**Sangrado gastrointestinal.** Es muy frecuente el sangrado del sistema digestivo después del ejercicio intenso<sup>21</sup>. En corredores de maratón se presenta con una frecuencia de 8% a 30%, no asociada con inflamación ni con hemorragia gástrica<sup>22</sup> y en apariencia es independiente de edad, tiempo de carrera, sintomatología abdominal, ingestión reciente de vitamina C o de ácido acetilsalicílico<sup>23</sup>. El sangrado digestivo relacionado con la intensidad del ejercicio puede inducir una disminución en el número de eritrocitos circulantes, y por tanto, aumentar la pérdida de hierro<sup>24</sup>.

**Pérdida de hierro por sudoración profusa.** Esta forma de pérdida de hierro se ha evaluado en múltiples estudios, durante y después de una sesión de ejercicio, tanto en individuos con entrenamiento como en quienes no lo han tenido. Los resultados indican que la pérdida depende directamente de la cantidad de sudor, por lo que es mayor en ejercicios intensos de larga duración que se hacen a altas temperaturas. No se han visto diferencias significativas entre mujeres y hombres. La posible gravedad de esta pérdida depende de las reservas de hierro (*iron status*) en el deportista<sup>25-26</sup>.

## ¿ES LA HEMÓLISIS UN COADYUVANTE EN LA ANEMIA POR EJERCICIO?

Varios autores han descrito un incremento significativo en la destrucción de eritrocitos después de ejercicio físico intenso<sup>27</sup>. En 1943 Gilligan *et al.*<sup>17</sup> evaluaron la hemólisis

asociada con el ejercicio extenuante, al determinar la hemoglobinemia plasmática y la hemoglobinuria en maratonistas. Los más afectados por esta condición son los practicantes de atletismo, en especial los corredores de élite, quienes en apariencia constituyen la población más susceptible. La intensidad de la hemólisis depende de la distancia recorrida<sup>27</sup>. También se ha encontrado hemólisis asociada con el ejercicio en deportes como natación<sup>28</sup>, remo, triatlón y baile aeróbico<sup>29</sup>, así como en carrera no competitiva y en entrenamiento militar riguroso<sup>30</sup>. Una de las causas establecidas de esta hemólisis consiste en que después de un ejercicio fuerte los eritrocitos son más susceptibles al estrés, sea de tipo mecánico, oxidativo u osmótico<sup>31</sup>. El estrés oxidativo puede también perturbar la homeostasis iónica y facilitar la deshidratación celular. Estos cambios disminuyen la deformabilidad de la célula roja, lo que a su vez impide su paso a través de la microcirculación<sup>32</sup>.

Telford *et al.*<sup>33</sup> informaron acerca de amplios rangos en el aumento de la concentración de Hb plasmática y en la disminución de haptoglobina (Hp) en practicantes de atletismo y ciclistas, llevados al mismo consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2\text{máx}}$ ) y a la misma duración de ejercicio. Estos hechos permiten suponer que ocurrió hemólisis en ambos grupos de deportistas. La Hb libre aumentó hasta 85+35 mg de Hb en cada litro de plasma, con mayor y más persistente aumento en la concentración de Hb plasmática en los atletas.

Por otra parte, investigaciones recientes han sugerido la posibilidad de hemólisis en deportistas<sup>34</sup> causada por efecto mecánico, debido a que éste lesiona los eritrocitos y favorece su destrucción. Así sucede en corredores de largas distancias, en quienes la hemólisis ocurre como consecuencia del repetido impacto del pie (*footstrike*) sobre la superficie<sup>33</sup>.

¿Por qué razón algunos deportistas presentan un mayor grado de hemólisis que otros, si están sometidos a las mismas condiciones de intensidad y duración del ejercicio? Es necesario pensar que la hemólisis durante y después del ejercicio puede ser resultado de correr largas distancias donde se golpea a los eritrocitos, pero también resulta de otros mecanismos, entre los que puede estar el estrés oxidativo<sup>28,33</sup>.

**Estrés oxidativo como causa de hemólisis en el deportista.** Se describe como estrés oxidativo al evento en que la producción de radicales libres supera a los mecanismos sistémicos de defensa antioxidante<sup>35</sup>. En 1978 Dillard

*et al.*<sup>36</sup> fueron los primeros en demostrar que el ejercicio físico conduce a un incremento en la peroxidación lipídica.

Se estima que en reposo de 2% a 5% del flujo de electrones en la cadena respiratoria se escapa para formar especies reactivas del oxígeno<sup>37</sup> (ROS por su sigla en inglés, reactive oxygen species), como peróxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), hidroxilo (OH $\cdot$ ) y los asociados con el óxido nítrico (NO)<sup>38</sup>.

La mitocondria es una fuente de ROS, aunque no necesariamente la más importante (por lo menos *in vitro*), porque al hacer ejercicio aumenta la tasa de consumo de  $O_2$  en los tejidos. Existe evidencia experimental indicativa de aumento en la producción de ROS, así como de estrés oxidativo y de daño tisular asociado con ejercicio sea agudo y exhaustivo<sup>39</sup>, o moderado<sup>40</sup>. Durante el ejercicio exhaustivo, el empleo de oxígeno por parte del músculo se incrementa en 100 ó 200 veces si se compara con el estado de reposo<sup>41</sup>. Esto induce aumento en el flujo de electrones a través de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que a su vez redundará en alza de la producción de ROS<sup>38</sup>. Recientemente se ha determinado que la mitocondria también genera NO, que haría parte de la producción total de radicales libres en el ejercicio. Cuando el NO reacciona con  $O_2^-$  forma peroxinitrito (ONOO $\cdot$ ), un poderoso oxidante. Se cree que esta reacción representa la principal vía para generar especies reactivas de nitrógeno (RNS, siglas en inglés de reactive nitrogen species)<sup>42</sup>.

El estrés oxidativo puede ocurrir en individuos adaptados o no al ejercicio, lo que los hace susceptibles de presentar daño en sus sistemas enzimáticos, así como en sus lípidos y receptores de membrana, e incluso en su ADN<sup>42, 43</sup>.

Ahora bien, las acciones de los ROS y de los RNS pueden ocurrir al finalizar la sesión de ejercicio u horas después. La información disponible asocia el ejercicio con la producción de ROS y RNS, a través de tres evidencias relacionadas entre sí:

1. La producción de radicales libres en músculo, hígado, corazón y sangre.
2. El aumento en los biomarcadores de daño oxidativo, como carbonilos proteicos y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico<sup>44</sup>, así como elevación en los niveles de pentano exhalado, lo que es un posible producto del daño oxidativo de los lípidos<sup>36</sup>.
3. La disminución en los niveles de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos de corazón, sangre<sup>45</sup>, cerebro y músculo<sup>46</sup>.

Otra fuente generadora de ROS es la vía de la xantinaoxidasa (XO), que contribuye a la generación de  $H_2O_2$  en tejidos con concentraciones elevadas de xantina e hipoxantina. La hipoxia tisular, a través de la vía de la XO<sup>43</sup>, puede generar estrés oxidativo durante el ejercicio<sup>47</sup>. Esto sucede también después de eventos de isquemia-reperusión en órganos como el corazón<sup>48</sup>.

En el ejercicio extenuante se produce la activación de XO, hecho que favorece la generación de ROS en diferentes tejidos<sup>42,49</sup>. Por ejemplo, en el músculo esquelético se libera hipoxantina a la sangre, de modo que la enzima XO es activada<sup>50</sup>. Radak *et al.*<sup>51</sup> demostraron que la vía de la XO está comprometida también en la generación de  $O_2^-$ .

La tercera fuente de ROS son los peroxisomas. En condiciones fisiológicas estos organelos producen  $H_2O_2$  pero no peróxido. La oxidación peroxisomal de ácidos grasos es una fuente importante de  $H_2O_2$ . Debido a que los ácidos grasos son fuente de energía para el corazón y el músculo esquelético durante el ejercicio prolongado, es probable que exista una contribución de los peroxisomas en el estado de estrés oxidativo en el deportista<sup>38</sup>.

Una cuarta fuente de ROS son los polimorfonucleares (PMN). Cuando se activan los PMN neutrófilos (*respiratory burst*) liberan  $O_2^-$ . Por tanto, si existe lesión tisular causada por el ejercicio intenso, la activación subsiguiente de los neutrófilos se convierte en una fuente de ROS<sup>38,52</sup>. Estas células activadas pueden causar peroxidación lipídica en células vecinas, como los eritrocitos<sup>53</sup>, debido a que sus productos son capaces de atravesar la membrana celular y producir oxidación de la Hb<sup>54</sup>, para dar inicio al proceso de hemólisis<sup>55</sup>. Además, la acción oxidante de los ROS sobre las lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>56</sup> y sobre los lípidos de membrana del eritrocito, se ha asociado con hemólisis<sup>53,57</sup>.

Los PMN neutrófilos pueden infiltrar al tejido muscular lesionado por el ejercicio intenso. Cuando esto ocurre, el  $O_2^-$  generado a través de la NADPH oxidasa asociada con la membrana, reacciona y conduce a la formación de  $H_2O_2$ . Este último es convertido en ácido hipocloroso (HOCl) por una mieloperoxidasa, hemoproteína secretada por neutrófilos y por monocitos. El HOCl es un mediador inflamatorio, potente oxidante y clorinante, que a su vez genera otros metabolitos reactivos, como el cloruro de nitrilo ( $NO_2Cl$ ) en presencia de nitrito. El nitrito se puede convertir, a través de la mieloperoxidasa y el  $H_2O_2$ , en el radical dióxido de nitrógeno ( $NO_2^-$ ), que favorece la formación de otras sustancias altamente lesivas<sup>42</sup>. Debido

a que la infiltración por neutrófilos en los tejidos lesionados por el ejercicio es secundaria a la producción y liberación de proinflamatorios, esta vía quizá no es la primera fuente de producción de ROS durante el ejercicio. Sin embargo, sí puede servir como una fuente de importancia durante el período de recuperación después de un ejercicio agotador<sup>58</sup>. Una quinta fuente de ROS son las catecolaminas, aunque no se ha cuantificado su contribución a los radicales libres<sup>38</sup>. Por ejemplo, se ha propuesto que en la lesión oxidativa de la isquemia-reperusión miocárdica ocurre autooxidación de la epinefrina en adrenocromo, asociada con la formación de  $O_2^-$ .

Se ha podido establecer que el hierro y el grupo hemo de la hemoglobina y la mioglobina son fuentes potenciales de ROS<sup>42</sup>, pero aún no es claro qué tanto participa en el estrés oxidativo durante o después de un ejercicio extenuante<sup>59</sup>.

Algunos estudios *in vitro* descartan a la mitocondria como la principal productora de ROS durante el ejercicio, pues sostienen que el sistema Hb-Mb no sólo es capaz de generarlos, sino también de aumentar la reactividad de aquellos producidos por otras vías. Dentro de los radicales generados están el  $O_2^-$ , el hierro ferrilo ( $Fe^{+4}=O_2^-$ ) y los radicales libres unidos a proteínas<sup>59</sup>.

El sistema Hb-Mb causa lesiones de diversas maneras. Así, a la liberación de Hb en el espacio intravascular, como consecuencia de la hemólisis, sigue la formación del complejo Hp/Hb. Pero una hemólisis intensa satura la capacidad de la Hp para ligar Hb, lo que lleva a que la Hb permanezca libre en el plasma<sup>60</sup>. De igual modo, la Mb puede estar libre en el plasma debido a procesos como la rhabdomiólisis, usualmente asociados con el ejercicio intenso. Cuando la Hb y la Mb libres son oxidadas, se convierten en sustancias citotóxicas y pueden lesionar al endotelio (ateroesclerosis, vasculitis) y al mismo hematíe (hemólisis intravascular)<sup>61</sup>. La oxidación de Hb y de Mb está asociada con los ROS que se liberan a partir de leucocitos activados, situación que se presenta en el ejercicio exhaustivo y en la hipoxia. La metemoglobina (metHb) y la metmioglobina (metMb) así generadas, lo mismo que sus derivados, son capaces de producir más ROS, además de peroxidación lipídica, con formación de hidropéroxidos<sup>59,62</sup>. Otros investigadores han encontrado que el grupo hemo se relaciona con la oxidación de proteínas de membrana y con la formación de antígenos de superficie en los hematíes senescentes<sup>63</sup>.

Se establecen entonces mecanismos directos e indi-

rectos de lesión a partir de Hb y Mb y de sus derivados. Un ejemplo de los directos es la citólisis primaria causada por ROS del tipo hierro ferrilo. Como ejemplo de los mecanismos indirectos está la sensibilización al daño causado por hidroperóxidos de tipo LDL oxidado. Estos mecanismos se retroalimentan, de modo que originan círculos viciosos: el ejercicio es un proceso hipoxémico y generador de hemólisis, con lo que se libera Hb y Mb y sus derivados, lo que favorece aún más hemólisis y más hipoxemia<sup>59</sup>.

Existen dos vías de control que limitan la acción del hemo libre: la vía extracelular, de la que hacen parte la Hp y la hemopexina, y la vía intracelular donde participan la hemooxigenasa y la ferritina. Estas vías se rebasan con un defecto en las vías de control, o si hay excesiva elevación del hemo libre<sup>61</sup>.

## CONCLUSIONES

La pseudoanemia del deportista se asocia con una expansión del plasma. En individuos que practican una actividad deportiva aeróbica frecuente pueden coexistir sucesos asociados como hematuria, pérdida de sangre por el sistema gastrointestinal, así como aumento en la hemólisis intravascular. Estos factores vinculan al ejercicio con el deterioro en las reservas corporales de hierro y con el número y la morfología eritrocitarias. Igualmente se vislumbran muchas más posibilidades etiológicas no solo de entidades como la anemia, sino de un buen número de otras dolencias que relacionan al ejercicio exhaustivo y de competencia con respuestas lesivas del organismo.

Es necesario profundizar en los motivos por los que unos deportistas presentan mayor grado de hemólisis que otros, cuando están sometidos a iguales condiciones de intensidad y duración del trabajo. Para ello se debe tener en cuenta que la hemólisis en el ejercicio puede resultar tanto de correr largas distancias donde se golpean los eritrocitos, y también por otros mecanismos como el estrés oxidativo. Comprender a cabalidad los mecanismos de acción en el estrés oxidativo y los mecanismos de respuesta del eritrocito, se constituye así en un desafío importante en el campo de la fisiología del deporte.

## REFERENCIAS

- Fallon K. Utility of hematological and iron-related screening in elite athletes. *Clin J Sport Med* 2004; 14: 145-152.
- Yoshimura H. Anemia during physical training (sports anemia). *Nutr Rev* 1970; 28: 251-255.
- Schumacher Y, Schmid A, Grathwohl D, et al. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 869-875.
- Wim H, Senden J, Brouns F. What is a normal red-blood cell mass for professional cyclists? *Lancet* 1998; 352: 1758-1761.
- Carlson D, Mawdsley R. Sports anemia: a review of the literature. *Am J Sports Med* 1986; 14: 109-112.
- Weigth 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.
- Balaban E, Cox J, Snell P, et al. The frequency of anemia and iron deficiency in the runner. *Med Sci Sports Exerc* 1989; 21: 643-648.
- Shaskey D, Green G. Sports haematology. *Sports Med* 2000; 29: 27-38.
- Cava J, Danduran M, Fedderly R, et al. Exercise recommendations and risk factors for sudden cardiac death. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 1401-1420.
- Melzer K, Kayser B, Pichard C. Physical activity: the health benefits outweigh the risks. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 641-647.
- Dang C. Runner's anemia. *JAMA* 2001; 286: 714-716.
- Dubnov G, Constantini N. Prevalence of iron depletion and anemia in top-level basketball players. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2004; 14: 30-37.
- Bartsch P, Mairbaur H, Friedmann B. Pseudo-anemia caused by sports. *Ther Umsch* 1998; 55: 251-255.
- Beard J, Tobin B. Iron status and exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 594-597.
- Fleischer citado en Jones G, Newhouse I. Sport-related hematuria: a review. *Clin J Sports Med* 1997; 7: 119-125.
- Siegel A, Hennekens C, Solomon H, et al. Exercise-related hematuria. Findings in a group of marathon runners. *JAMA* 1979; 26: 391-392.
- Gilligan D, Altschule M, Katersky E. Physiological intravascular hemolysis of exercise. Hemoglobinemia and hemoglobinuria following cross-country runs. *J Clin Invest* 1943; 22: 859-869.
- Reid R, Hoshing D, Ramsey E. Haematuria following a marathon run: source and significance. *Br J Urol* 1987; 59: 133-136.
- McInnis M, Newhouse I, von Duvillard S, et al. The effect of exercise intensity on hematuria in healthy male runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998; 79: 99-105.
- Ota M, Ozono S, Ikeda T, et al. Analysis of sports hematuria after running in summer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2004; 95: 705-710.
- Simons S, Kennedy R. Gastrointestinal problems in runners. *Curr Sports Med Rep* 2004; 3: 112-116.
- Zoller H, Vogel W. Iron supplementation in athletes-first do no harm. *Nutrition* 2004; 20: 615-619.
- McCabe M, Peura D, Kadakia S, et al. Gastrointestinal blood loss associated with running a marathon. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1229-1232.
- Rudzki S, Hazard H, Collinson D. Gastrointestinal blood loss in triathletes: its etiology and relationship to sports anemia. *Aust J Sci Med Sport* 1995; 27: 3-8.
- Weaver C, Rajaram S. Exercise and iron status. *J Nutr* 1992; 123: 782-787.
- DeRuisseau K, Chevront S, Haymes E, et al. Sweat iron and zinc

- losses during prolonged exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2002; 12: 428-437.
27. O'Toole M, Hiller W, Roalstad M, *et al.* Hemolysis during triathlon races: its relation to race distance. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20: 272-275.
  28. Selby G, Eichner E. Endurance swimming, intravascular hemolysis, anemia, and iron depletion. *Am J Med* 1986; 81: 791-794.
  29. Wolf P, Lott J, Nitti G. Changes in serum enzymes, lactate, and haptoglobin following acute physical stress and type of routine. *Clin Biochem* 1987; 20: 73-77.
  30. Kehat I, Shupak A, Goldenberg I, *et al.* Long-term hematological effects in Special Forces trainers. *Mil Med* 2003; 168: 116-119.
  31. Smith J, Kolbuch-Braddon M, Gillam I, *et al.* Changes in the susceptibility of red blood cells to oxidative and osmotic stress following submaximal exercise. *Eur J Appl Occup Physiol* 1995; 70: 427-436.
  32. Smith J. Exercise, training and RBC turnover. *Sports Med* 1995; 19: 9-31.
  33. Telford R, Sly G, Hahn A, *et al.* Footstrike is the major cause of hemolysis during running. *J Appl Physiol* 2003; 94: 38-42.
  34. Weight L, Byrne M, Jacobs P. Haemolytic effects of exercise. *Clin Sci (Lond)* 1991; 81: 147-152.
  35. Rousseau AS, Hininger I, Palazzetti S, *et al.* Antioxidant vitamin status in high exposure to oxidative stress in competitive athletes. *Br J Nutr* 2004; 92: 461-468.
  36. Dillard C, Litov R, Savin W, *et al.* Effect of exercise, vitamin E and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol* 1978; 45: 927-932.
  37. Carrell R, Winterbourn C, Rachmilewitz E. Activated oxygen and hemolysis. *Br J Haematol* 1975; 30: 259-264.
  38. Ji L. Exercise, oxidative stress, and antioxidants. *Am J Sports Med* 1996; 24: 20-24.
  39. Chevion S, Moran D, Heled Y, *et al.* Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5119-5123.
  40. Inayama T, Oka J, Kashiba M, *et al.* Moderate physical exercise induces the oxidation of human blood protein thiols. *Life Sci* 2000; 70: 2039-2046.
  41. Sjodin B, Hellsten W, Apple F. Biochemical mechanism for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med* 1990; 10: 236-254.
  42. Leeuwenburgh C, Heinecke J. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem* 2001; 8: 829-838.
  43. Oostenburg G, Mensink R, Hardemen M, *et al.* Exercise performance red blood cell deformability and lipid peroxidation: effects of fish oil and vitamin E. *J Appl Physiol* 1997; 83: 746-752.
  44. Sen C, Atalay M, Agren J, *et al.* Fish oil and vitamin E supplementation in oxidative stress at rest and after physical exercise. *J Appl Physiol* 1997; 83: 189-195.
  45. Viguie C, Frei B, Shigenaga K, *et al.* Antioxidant status and indexes of oxidative stress during consecutive days of exercise. *J Appl Physiol* 1993; 75: 566-572.
  46. Sen C, Marin E, Kretzschmar M, *et al.* Skeletal muscle and liver glutathione homeostasis in response to training, exercise, and immobilization. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1265-1272.
  47. Moller P, Loft S, Lundby G, *et al.* Acute hypoxia and hypoxic exercise induce DNA strand breaks and oxidative DNA damage in humans. *FASEB J* 2001; 15: 1181-1186.
  48. Simpson P, Lucchesi P. Free radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 13-30.
  49. Koyama K, Kaya M, Ishigaki T, *et al.* Role of xanthine oxidase in delayed lipid peroxidation in rat liver induced by acute exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 80: 28-33.
  50. Vina J, Gimeno V, Sastre J, *et al.* Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats; role of xanthine oxidase and protection by allopurinol. *IUBMB Life* 2000; 49: 539-544.
  51. Radak Z, Asano K, Inoue M. Superoxide dismutase derivative reduces oxidative damage in skeletal muscle of rats during exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1995; 79: 129-135.
  52. Peake J, Wilson G, Hordern M, *et al.* Changes in neutrophil surface receptor expression, degranulation, and respiratory burst activity after moderate- and high-intensity exercise. *J Appl Physiol* 2004; 97: 612-618.
  53. Claster S, Chiu D., Quintanilha A, *et al.* Neutrophils mediate lipid peroxidation in human red cells. *Blood* 1984; 64: 1079-1084.
  54. Weiss S. Neutrophil-mediated methemoglobin formation in the erythrocyte. *J Biol Chem* 1982; 257: 2947-2953.
  55. Weiss S. The role of superoxide in the destruction of erythrocyte targets by human neutrophils. *J Biol Chem* 1980; 255: 9912-9917.
  56. Liu M, Berghol R, Mäkimattila S, *et al.* A marathon run increases the susceptibility of LDL to oxidation *in vitro* and modifies plasma antioxidants. *Am J Physiol* 1999; 39: 1083-1091.
  57. Azizova O, Piryazev A, Nikitina N, *et al.* Effect of oxidized LDL on hemolytic resistance erythrocyte. *Bull Exp Biol Med* 2002; 134: 137-138.
  58. Kuo C, Fattor JA, Henderson GC, Brooks GA. Lipid oxidation in fit young adults during postexercise recovery. *J Appl Physiol* 2005; 99: 349-356.
  59. Cooper C, Vollaard J, Choueiri T, *et al.* Exercise, free radical and oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 280-285.
  60. Lee R. Enfermedades hemolíticas: consideraciones generales. Capítulo 32. In: Wintrobe MM (ed.). *Hematología clínica*. 9ª ed. Buenos Aires: Editorial Intermedica; 1994.
  61. Balla J, Vercellotti G, Nath K, *et al.* Haem, haem oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 8-12.
  62. Murakami K, Mawatari S. Oxidation of hemoglobin to methemoglobin in intact erythrocyte by a hydroperoxide induces formation of glutathionyl hemoglobin and binding of  $\pm$ -hemoglobin to membrane. *Arch Biochem Biophys* 2003; 417: 244-250.
  63. Comporti M, Signorini C, Buonocore G, *et al.* Iron release, oxidative stress and erythrocyte ageing. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 568-576.