



## Revisión

# Efecto de la hepcidina en el metabolismo del hierro en deportistas

Raúl Domínguez<sup>1</sup>, Manuel Vicente Garnacho-Castaño<sup>2</sup> y José Luis Maté-Muñoz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, Universidad Alfonso X El Sabio. Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Fisiología e Inmunología, Universidad de Barcelona. España.

### Resumen

Las funciones del hierro en el organismo son esenciales, siendo uno de los objetivos del deportista mantener un estado férrico adecuado. La hepcidina, se ha propuesto como la principal hormona responsable de controlar las reservas corporales de hierro, a través de su capacidad para degradar la ferroportina. La acción de la hepcidina sobre la ferroportina provoca una disminución de la absorción del hierro proveniente de la dieta, así como de los macrófagos. Distintos factores como el estado férrico del individuo, la cantidad de hierro proveniente de la dieta, la inflamación, hipoxia, testosterona y el ejercicio, se han comprobado que afectan a la capacidad de síntesis de hepcidina. Los objetivos del presente trabajo han sido analizar las investigaciones que actualmente han estudiado la respuesta de la hepcidina al ejercicio, así como el diseño de un plan específico que tenga por objeto prevenir posibles estados ferropénicos en el deportista. Los principales hallazgos han sido una asociación entre el ejercicio a una intensidad superior al 65% VO<sub>2max</sub> con incrementos transitorios en la síntesis de hepcidina, así como un posible efecto regulador de los estímulos de hipoxia intermitente en la recuperación temprana postejercicio. Otros factores como el volumen de entrenamiento, sexo, modalidad de ejercicio o el tipo de superficie sobre la que se practica el ejercicio no parecen afectar a la respuesta de la hepcidina al ejercicio.

(Nutr Hosp. 2014;30:1218-1231)

DOI:10.3305/nh.2014.30.6.7440

Palabras clave: Hierro. Hpcidina. Falta de hierro. Metabolismo del hierro. Anemia por deficiencia de hierro.

### EFFECT OF HEPCIDIN ON IRON METABOLISM IN ATHLETES

#### Abstract

The role of iron in the human body is essential, and athletes must always try to keep an adequate iron status. Hpcidin is proposed as the main hormone responsible for the control of iron reserves in the body, given its ability to induce degradation of ferroportin. The action of hepcidin on ferroportin leads to a decreased dietary iron absorption, as well as to a decrease in macrophages. Several factors such as the iron status, the amount of dietary iron, the inflammation, the hypoxia, the testosterone and the physical exercise have been pointed out as affecting the synthesis of hepcidin. This study has aimed at analysing the researches on hepcidin response to exercise, as well as designing a specific strategy to prevent a potential ferropenic status in athletes. The main findings are an association between exercise at an intensity over 65% VO<sub>2max</sub> and transient increases in the synthesis of hepcidin, and a possible regulatory effect of intermittent hypoxic stimuli in the early post-exercise recovery. Other factors such as the training volume, sex, kind of exercise or the type of surface where the training takes place do not seem to affect the response of hepcidin to exercise.

(Nutr Hosp. 2014;30:1218-1231)

DOI:10.3305/nh.2014.30.6.7440

Key words: Iron. Hpcidin. Iron depletion. Iron metabolism. Iron deficiency anemia.

**Correspondencia:** Raúl Domínguez.  
Departamento de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte.  
Universidad Alfonso X El Sabio. Madrid.  
E-mail: rdomiher@uax.es

Recibido: 19-III-2014.  
1.ª Revisión: 30-VI-2014.  
Aceptado: 18-VIII-2014.

## Introducción

La ferropenia constituye la mayor deficiencia nutricional a nivel mundial<sup>1</sup>, afectando a un 24,8% de la población mundial<sup>2</sup>. Entre los deportistas también es el desorden nutricional más común, particularmente en adolescentes<sup>3</sup> y mujeres<sup>4</sup>, donde las cifras se sitúan en torno a un tercio de dicho grupo poblacional<sup>5</sup>.

El hierro desempeña múltiples funciones en el organismo entre las que destacan su participación en la síntesis de ADN, su función prooxidante beneficiosa, además de ser un importante cofactor en la producción mitocondrial de energía<sup>6,7</sup>. Sin embargo, la función más importante del hierro será la relacionada con el transporte de oxígeno al ser parte constituyente de la mioglobina y hemoglobina<sup>6,7</sup>.

La función del hierro en los procesos relacionados con el transporte de oxígeno tiene especial importancia en el deportista. Los factores limitantes del rendimiento de resistencia se han identificado como los relacionados con la capacidad de transporte de oxígeno, así como la capacidad de extracción y de utilización del mismo en el músculo<sup>8</sup>. De ahí que el principal parámetro del rendimiento en resistencia, el consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2\text{máx}}$ ), definido como la capacidad de captar, transportar y utilizar el oxígeno por unidad de tiempo<sup>9</sup>, se encuentre estrechamente ligado al volumen sanguíneo y a los niveles de hemoglobina<sup>10</sup>. De este modo, incrementos de 1 gramo en los niveles de hemoglobina se asocian con incrementos de  $4 \text{ ml}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  en el  $VO_{2\text{máx}}$ <sup>11</sup>, mientras que estados ferropénicos disminuyen la capacidad y tolerancia al ejercicio, al tiempo que provocan un deterioro cognitivo<sup>12,13</sup>.

La incidencia de déficit de hierro en la población deportista<sup>3,4</sup>, en combinación con estudios que han observado una disminución de los parámetros relacionados con el metabolismo del hierro a lo largo de una temporada de entrenamiento<sup>14,15</sup>, hace que uno de los objetivos del deportista sea mantener unos niveles adecuados en dichos parámetros<sup>16</sup>.

## Factores que pueden afectar a los requerimientos nutricionales del hierro

El estado férrico de un individuo es el resultado entre el hierro aportado y las pérdidas de dicho mineral. En el caso del deportista, se ha propuesto que las pérdidas de hierro podrían ser mayores a las que acontecen en la población general<sup>13</sup>, debido a factores como una mayor hemólisis<sup>17-20</sup>, sangrado gastrointestinal<sup>21,22</sup>, hematuria<sup>23,24</sup> o sudoración excesiva<sup>25</sup>.

A pesar de que parte del hierro proveniente de la hemólisis (rotura de glóbulos rojos) se reutilice para la síntesis de nuevos glóbulos rojos, una parte de la misma necesariamente deberá ser excretada<sup>26</sup>. La hemólisis en el deporte, aunque en determinadas ocasiones se ha asociado en exclusiva a deporte de impacto<sup>27</sup>, es común a la mayoría de modalidades deportivas.

De este modo, se han identificado niveles significativos de hemólisis en corredores de larga distancia<sup>17,18</sup>, de montaña<sup>19</sup>, remeros<sup>20</sup>, gimnastas<sup>28</sup> y ciclistas<sup>29</sup>. En cuanto al origen de las pérdidas ocasionadas por un mayor sangrado gastrointestinal en el deportista, éstas tienen su origen en la redistribución del flujo sanguíneo que tiene lugar durante el ejercicio<sup>30</sup>, que provocará hipoxia y necrosis de células del tubo digestivo. En términos cuantitativos, las pérdidas por este mecanismo son mayores en corredores de larga distancia<sup>21</sup>. No obstante, existe un incremento de las mismas a medida que aumenta el gasto energético semanal derivado del ejercicio<sup>22</sup>.

La redistribución del flujo sanguíneo, junto a la secuenciación de episodios traumáticos provocará, también, pérdidas adicionales de hierro por hematuria<sup>25</sup>. A pesar de que deportes en los que se producen caídas o golpes, como el karate<sup>23</sup>, se asocian con unos mayores niveles de hematuria<sup>31</sup>, se han registrado pérdidas de hierro debido a este factor en otros deportes como las carreras de atletismo<sup>32</sup>, ciclismo<sup>33</sup> o fútbol<sup>34</sup>. De manera similar a las pérdidas ocasionadas por sangrado gastrointestinal, el grado de hematuria se ha asociado con la duración y la intensidad del ejercicio<sup>33</sup>. La intensa sudoración que acompaña a la práctica del ejercicio físico, también, se ha propuesto como un factor que pudiese incrementar los requerimientos de hierro en la población deportista. Sin embargo, la cuantificación de las pérdidas de hierro que tienen lugar a través de la sudoración no han resultado ser tan importantes como para incrementar los requerimientos nutricionales<sup>25</sup>.

Tampoco debemos de olvidar que prácticas como la donación de sangre incrementan las pérdidas de hierro<sup>35</sup>. En el caso de la mujer deportista, un exceso de sangrado menstrual, también, podría acelerar las pérdidas e incrementar las demandas de hierro<sup>36,37</sup>.

En cuanto a la ingesta de hierro se refiere, hay que considerar que la tasa de absorción de éste en los enterocitos se sitúa entre un 5-25%<sup>38</sup>, en función de si se trata de hierro hemo ( $\text{Fe}^{2+}$ ), presente en fuentes de origen animal, o hierro no hemo ( $\text{Fe}^{3+}$ ), presente en fuentes de origen vegetal y animal, y que constituye entre el 90-95% del total de hierro ingerido<sup>39</sup>. No obstante, existen distintos factores que potencian o dificultan los procesos de absorción, cobrando gran importancia el concepto de *biodisponibilidad*, que hace referencia a la proporción de un nutriente que es digerido, absorbido y utilizado para sus funciones metabólicas normales<sup>40</sup> (Tabla I).

Los factores que favorecen la absorción del hierro son aquellos que mantienen un pH más ácido a nivel estomacal. El principal factor que aumenta la biodisponibilidad del hierro dietario es la vitamina C<sup>41</sup>, gracias a su capacidad para reducir  $\text{Fe}^{3+}$  a  $\text{Fe}^{2+}$ <sup>40</sup>. Gran importancia tiene, también, el denominado factor *carne*<sup>42</sup> que hace referencia a una serie de componentes de la carne, pescado y ave que facilita la absorción del hierro al protegerlo frente a factores inhibidores de la absorción de  $\text{Fe}^{3+}$ <sup>43</sup>. La vitamina A y beta-carotenos,

**Tabla I**

*Factores que afectan a la absorción del hierro, efecto fisiológico que producen y pautas dietético-nutricionales que favorecerían la biodisponibilidad*

<i>Factor</i>	<i>Efecto</i>	<i>Pautas dietético-nutricionales</i>
Vitamina C	Potenciador de la absorción del Fe: capacidad de reducir hierro Fe <sup>3+</sup> a Fe <sup>2+</sup> 40	Incrementar el consumo de frutas verduras Optar por la fruta como postre en las comidas principales y en el desayuno Incluir aderezo de limón Utilizar alimentos como la patata en los guisos o fruta en las ensaladas
Factor carne	Potenciador de la absorción del Fe: estabilizador frente a factores que disminuyen la absorción <sup>43</sup>	Aumentar el consumo de pequeñas raciones de carne y pescado en lugar de consumirlo en raciones mayores con una menor frecuencia
Vitamina A y beta-carotenos	Potenciador de la absorción del Fe: estabilizador frente a factores que disminuyen la absorción <sup>44</sup>	Incrementar el consumo de frutas y verduras (fuentes ricas en beta-carotenos) en las comidas principales No olvidarnos de incluir ciertos alimentos ricos en vitamina A como la casquería, los patés, calamares, angula...
Calcio	Inhibidor de la absorción del Fe: Interacción con el Fe en la mucosa intestinal <sup>40</sup>	Evitar o, al menos, moderar, el consumo de productos como el queso en las comidas principales Optar por el consumo de fruta como postre en sustitución de yogures, helados, nata o dulces elaborados a partir de la leche (natillas, flanes, arroz con leche...) Evitar el consumo de salsas como la bechamel, carbonara...
Fibra	Inhibidor de la absorción del Fe: Formación complejos insolubles <sup>48</sup>	No abusar de productos integrales Quitarle la pulpa a los zumos El consumo de frutos secos realizarlo fuera de las comidas principales
Polifenoles	Inhibidor de la absorción del Fe: Formación complejos insolubles <sup>48</sup>	Aislar el consumo de café y té de las comidas principales Tomar agua en vez de otras bebidas como vino o cerveza durante las comidas Poner a remojo 24 h las legumbres y cereales
Congelación y cocinado prolongado	Inhibidores de la absorción del Fe: conversión de Fe <sup>2+</sup> a Fe <sup>3+</sup> 46	No prolongar el cocinado de las fuentes de origen natural Optar por el consumo de alimentos frescos y cocinar a diario, evitando abusar la congelación como forma de preservar los alimentos

también, pueden proteger a Fe<sup>3+</sup> frente a factores que dificultan su absorción<sup>44</sup>. Por su parte, la fortificación con hierro en alimentos de uso común, también puede contribuir logrando mayores ingestas dietéticas de este micronutriente<sup>45</sup>.

A pesar de que Fe<sup>2+</sup> es más estable frente a los factores inhibidores que Fe<sup>3+</sup>, tanto el cocinado prolongado como los procesos de congelación pueden dar lugar a la conversión de Fe<sup>2+</sup> a Fe<sup>3+</sup><sup>46</sup>. En cuanto a nutrientes se refiere, el calcio es el más importante factor inhibidor, afectando incluso a Fe<sup>2+</sup><sup>47</sup>. La fibra, también se ha demostrado como un importante factor que disminuye los procesos absorbivos<sup>48</sup>, al igual que los polifenoles<sup>49</sup>, el zinc, el cobre y, posiblemente, un consumo excesivo de ácidos grasos omega-3<sup>40</sup>.

A pesar de la importancia de todos aquellos factores que afectan a los requerimientos de hierro para el mantenimiento del estado férrico del individuo, desde el descubrimiento de la hepcidina hace poco más de una década se ha propuesto a ésta como la principal reguladora de las reservas corporales de hierro<sup>50</sup>. La hepcidina es una hormona sintetizada en el hígado y

codificada por el gen HAMP<sup>51</sup>. Existen 3 isoformas distintas de hepcidina, sí bien las dos más pequeñas (hepcidina-20 y hepcidina-22) se asocian a incrementos de la hepcidina-25, formada por 25 aminoácidos y 4 puentes disulfuros<sup>52</sup>.

El mecanismo de acción por el que la hepcidina regula los niveles de hierro es a través de la degradación de la ferroportina por endocitosis<sup>53</sup>. Tal y como observamos en la figura 1, la ferroportina actúa como un canal encargado de transportar tanto el hierro proveniente de los enterocitos duodenales (hierro proveniente de la dieta) como de los macrófagos (hierro proveniente de la hemólisis) al suero<sup>54</sup>. De este modo, la acción de la hepcidina sobre la ferroportina reducirá tanto la absorción como el reciclaje del hierro<sup>50,55</sup>.

Dado que el hierro es esencial para la supervivencia de agentes patógenos en el organismo, asociándose valores elevados de hierro con la virulencia bacteriana<sup>56</sup>, el eje hepcidina-ferroportina tiene como función mantener las concentraciones de hierro en rangos fisiológicos<sup>57</sup>. Sin embargo, alteraciones en los niveles de hepcidina tienen como consecuencia alteraciones rela-

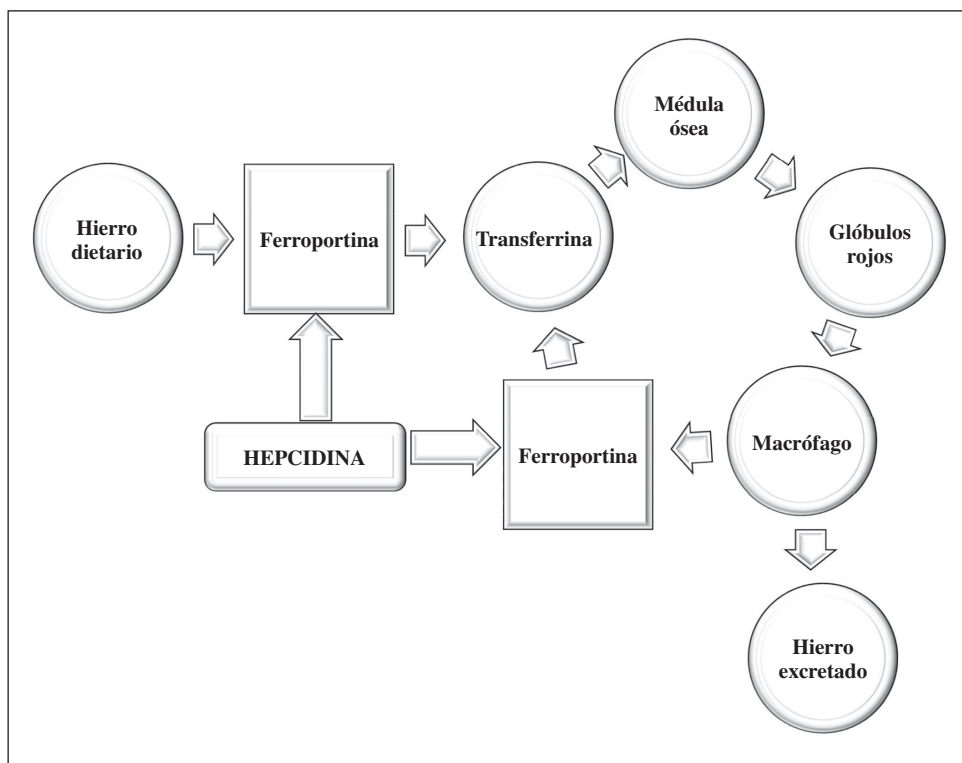


Fig. 1.—Mecanismo de acción por el que la hepcidina, a través de la ferroportina regula negativamente la absorción y reutilización del hierro.

cionadas con el metabolismo del hierro. De este modo, niveles crónicamente altos de hepcidina desembocan en estados ferropénicos<sup>58</sup> mientras que concentraciones bajas serán características en personas en situaciones de hemocromatosis<sup>59</sup>.

Distintas investigaciones han informado que los niveles de hepcidina se incrementan como respuesta al ejercicio<sup>60-63</sup>. Valores crónicamente elevados en los niveles de hepcidina podrían explicar los frecuentes casos de ferropenia encontrados entre la población deportista. El primer objetivo del presente trabajo ha sido analizar las investigaciones que hasta la fecha han estudiado la respuesta de la hepcidina al ejercicio. El segundo objetivo ha consistido en integrar la respuesta de la hepcidina al ejercicio como medida principal y, a partir de la cual, diseñar un plan específico de prevención de estados ferropénicos en el deportista.

## Material y métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando Pubmed (MedLine), Scielo, Scirus, Scopus, SporDiscus, Dialnet y Web of Science. Las palabras clave utilizadas, incluidas en el Medical Subjects Headings (MeSH) desarrollado por la U.S. National Library of Medicine, fueron *hepcidin*, *endurance*, *exercise*, *iron deficiency* y *strength*.

En la figura 2 se indica el procedimiento de selección de artículos, dónde no se incluyeron los trabajos a los que no se pudo acceder al texto completo, aquellos publicados en un idioma distinto al inglés o español.

Tampoco se incluyeron aquellos artículos llevados a cabo con cultivos celulares o *in vitro*, ni los realizados con animales o población no deportista, ni todos aquellos que no consideraban la respuesta aguda de la hepcidina al ejercicio como variable de estudio.

## Factores que afectan a la síntesis de hepcidina

### Niveles séricos de hierro/ Estado férrico

Dado que la hepcidina es una hormona reguladora del metabolismo del hierro, el principal factor que afectará a la tasa de síntesis dependerá de las reservas corporales de hierro<sup>64</sup>, existiendo una asociación entre los niveles de hepcidina con los de ferritina<sup>65</sup>. Para regular la síntesis de hepcidina existen unos sensores de hierro en el interior de los hepatocitos<sup>50</sup> que detectan los niveles de transferrina circulante<sup>59</sup>, a través de los receptores de la transferrina 1 (RfR1), el receptor de la transferrina 2 (TfR2) y la proteína humana de la hemocromatosis (HFE). Un descenso de estos receptores, a través de señales extracelulares reguladas por kinasas (ERK/MAPK) y de la proteína morfogenética ósea/Drosophila (BMP/SMAD) estimulará la síntesis de hepcidina<sup>59</sup> (Tabla II).

### Ingesta de hierro/ Hierro dietario

El hierro proveniente de la dieta también actuará como otro factor que modulará la síntesis de hepcidina,

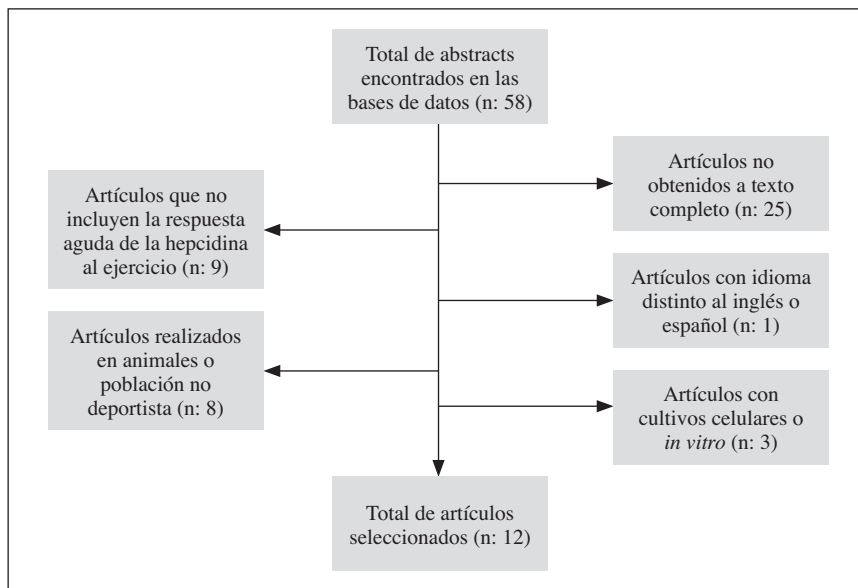


Fig. 2.—Resumen del procedimiento seguido en la selección de utilizados.

**Tabla II**  
Factores que afectan a la síntesis de hepcidina

Factor	Acción sobre la síntesis de hepcidina	Efecto fisiológico
Reservas corporales de hierro	Aumenta o disminuye	Las reservas corporales de hierro afectarán a la mayor o menor síntesis de hepcidina con objeto de mantener los niveles de hierro en valores fisiológicos <sup>64</sup>
Hierro dietario	Aumenta	El incremento de la saturación de la transferrina en suero <sup>66</sup> , tras la ingesta de hierro, hace que la síntesis de hepcidina se incremente durante las 4-8 horas posteriores a la ingesta de una suplementación con hierro <sup>67</sup>
Inflamación	Aumenta	Incrementos en los niveles de parámetros inflamatorios (como interleukina-6 o proteína C reactiva) aumentan la síntesis de hepcidina <sup>70</sup> , con objeto de conferir cierta resistencia a la infección <sup>77</sup>
Ejercicio	Aumenta	Ejercicio a una intensidad superior al 65% VO <sub>2</sub> <sup>2máx</sup> incrementa los niveles de hepcidina durante un período de 12 horas <sup>100</sup> a 24 horas <sup>17</sup> , pudiendo en parte explicarse por la respuesta inflamatoria o la hemólisis que tiene lugar como respuesta al ejercicio
Demanda eritropoyética	Disminuye	Incrementos de la demanda eritropoyética disminuye la síntesis de hepcidina con objeto de incrementar la disponibilidad de hierro para favorecer la síntesis de nuevos glóbulos rojos <sup>66</sup>
Hipoxia	Disminuye	La disminución de los niveles de hepcidina en condiciones de hipoxia tiene por objetivo favorecer los incrementos en los niveles de hemoglobina y hematocrito que tienen lugar como respuesta a condiciones de baja presión parcial de oxígeno <sup>79</sup>
Testosterona	Disminuye	El efecto hipoventilador de la testosterona <sup>80</sup> y su relación directa con los niveles de hemoglobina <sup>85</sup> , disminuye la síntesis de hepcidina

asociándose incrementos en la secreción de hepcidina tras la ingesta de suplementación oral de hierro<sup>66</sup> durante un período transitorio de 4-8 horas<sup>67</sup>, coincidiendo con el grado de saturación de la transferrina en suero<sup>66</sup>.

Para ver el efecto de la suplementación con hierro, en un estudio se dividió a la muestra atendiendo a los niveles de ferritina, comprobándose únicamente un efecto beneficioso de esta suplementación, que coincide con una atenuación de los niveles de hepcidina,

únicamente cuando los niveles de ferritina eran inferiores a 30  $\mu\text{g/dl}$ <sup>68</sup>. Esto sugiere que la suplementación con hierro no estaría justificada en situaciones en la que los niveles de ferritina no se encuentren por debajo de dicho nivel<sup>68</sup>. Del mismo modo, este comportamiento sobre la hepcidina, busca establecer nuevas estrategias en las que, posiblemente, menores cantidades de hierro puedan tener un efecto igual o incluso superior a las dosis elevadas de hierro.



## Inflamación

Sin embargo, el factor que seguramente más se ha estudiado en relación a la síntesis de hepcidina es el relacionado con la inflamación. Así, a través de la interleukina-6 (IL-6)<sup>69</sup> la inflamación influye directamente sobre los niveles de hepcidina<sup>70</sup>. De este modo, muchas enfermedades se caracterizan por un estado inflamatorio crónico (niveles elevados de IL-6 y proteína C-reactiva) como es el caso de la malaria<sup>71</sup>, mieloma múltiple<sup>72</sup>, enfermedad de Hodgkin<sup>73</sup>, enfermedad de Castleman<sup>69</sup>, desórdenes inflamatorios<sup>67,74</sup> y en parte de los pacientes con cáncer<sup>75</sup>. La anemia mediada por la inflamación coincide con una elevación de la síntesis de hepcidina conformando la denominada *anemia de las enfermedades crónicas*<sup>76</sup>.

La disminución de las reservas corporales de hierro en pacientes con inflamación crónica tiene por objetivo conferir cierta resistencia a la infección, dado que el exceso de hierro podría generar un mayor número de radicales libres y una peor respuesta clínica<sup>77</sup>. De hecho, se ha comprobado que la suplementación con hierro en enfermos de malaria disminuye la esperanza de vida<sup>78</sup>.

## Demanda eritropoyética

Otro factor que también media en la síntesis de hepcidina es la demanda eritropoyética, disminuyendo los niveles de hepcidina en condiciones de mayor eritropoyesis<sup>66,79</sup>. Esto deriva en una mayor disponibilidad de hierro en la médula ósea que se utiliza para la síntesis de nuevos glóbulos rojos<sup>80</sup>. Este factor explica porque en mujeres en edad fértil las concentraciones de hepcidina son inferiores a las mujeres posmenopáusicas<sup>65</sup> o por qué la administración de agentes estimuladores de la eritropoyesis disminuyen la síntesis de hepcidina<sup>79</sup>.

## Hipoxia

Otro factor que estimula la eritropoyesis y se ha propuesto que afecta a la síntesis de hepcidina es la exposición a la altitud en condiciones de hipoxia<sup>82</sup>, disminuyendo los niveles de hepcidina en suero<sup>81,83</sup>. Seguramente, la disminución en la síntesis de hepcidina en condiciones de hipoxia, explica por qué diversos estudios han documentado incrementos en los niveles de hemoglobina y hematocrito en deportistas, como respuesta a exposiciones de hipoxia<sup>84</sup>.

## Testosterona

Un dato curioso es que una de las respuestas a las condiciones de altura es un incremento de los niveles de testosterona<sup>85</sup>, relacionándose a su vez, niveles elevados de testosterona con niveles altos

de hemo-globina<sup>86</sup>. Pero, dicha respuesta puede considerarse independiente de la hipoxia y transformarse en un factor que modula la síntesis de hepcidina. En este sentido, se ha observado una reducción de los niveles de hepcidina tras la administración exógena de testosterona<sup>87</sup>, a través de una capacidad de la testosterona para interferir en la síntesis de ARNm de la hepcidina<sup>88</sup>.

## Ejercicio Físico

Para finalizar, debemos de considerar que el ejercicio físico es otro factor que influye en la síntesis de hepcidina<sup>89,90</sup>. Se ha propuesto que el origen de dicha respuesta está basado en los incrementos de hierro libre (fruto de la hemólisis) y de citokinas que tiene lugar en fase aguda al ejercicio<sup>91,92,93</sup>. Sin embargo, el mecanismo por el que la inflamación modula la respuesta de la hepcidina al ejercicio se está cuestionando. Así pues, a diferencia de la población con una respuesta inflamatoria incrementada, en la que la disminución de las concentraciones de citokinas es una medida efectiva para atenuar los valores de hepcidina e incrementar los niveles de hemoglobina y hematocrito<sup>94</sup>, dicha estrategia no ha podido replicarse en condiciones de ejercicio<sup>95,96</sup>. Es por esto que, aunque la respuesta inflamatoria y la hemólisis pudieran influir en la secreción de hepcidina, las futuras investigaciones deberían de tener por objetivo describir exactamente el mecanismo de acción en los procesos de síntesis de hepcidina como respuesta al ejercicio.

## Respuesta de la hepcidina al ejercicio

La tabla III presenta un resumen de las principales investigaciones que han evaluado la respuesta de la hepcidina al ejercicio. A excepción de dos estudios<sup>63,97</sup>, los niveles de hepcidina se han incrementado como respuesta al ejercicio. Conocer la respuesta de la hepcidina, así como las variables que pudiesen influir en la misma será fundamental, debido a que unos niveles elevados de hepcidina pueden desembocar en una disminución de las reservas de hierro debido a una incapacidad tanto para absorber como para reciclar hierro<sup>98,99</sup>, debido al efecto a degradación de la ferroportina que ejerce dicha hormona.

## Cinética de la respuesta de la hepcidina al ejercicio

Con objeto de conocer la cinética de la respuesta de la hepcidina al ejercicio Peeling y cols.<sup>100</sup> analizaron los niveles de hepcidina al finalizar y transcurridas 3 horas, 6 horas, 12 horas y 24 horas después de realizar una sesión de carrera de 60 minutos a una intensidad relativa al 80-90% de la frecuencia cardíaca máxima. En dicho estudio se comprobó que entre las 3 y 6 ho-

**Tabla III**

*Estudios que han evaluado la respuesta de la hepcidina ante distintos protocolos de ejercicio*

<i>Cita</i>	<i>Sujetos</i>	<i>Condiciones experimentales</i>	<i>Variables</i>	<i>Resultados</i>
Peeling y cols., 2009 <sup>17</sup>	H triatletas entrenados (n: 10)	C1: 10 km cc 70% VO <sub>2máx</sub> C2: 10 km cc 70% VO <sub>2máx</sub> + 10 x 1 km cc 90% VO <sub>2máx</sub> (12 h de R)	Intensidad de ejercicio (70% vs 90% VO <sub>2máx</sub> ) Efecto acumulativo del ento (1 sesión diaria vs 2 sesiones diarias)	Intensidad de ejercicio: cc al 70% VO <sub>2máx</sub> incrementa la respuesta de la hepcidina* Efecto acumulativo: ausencia de efecto (12 h suficientes para normalizar los valores de hepcidina)
Peeling y cols., 2009 <sup>18</sup>	H corredores y triatletas entrenados (n: 10)	C1: 10 km cc 75-80% VO <sub>2máx</sub> C1: 10 km cc 75-80% VO <sub>2máx</sub> en asfalto C3: 10 x 1 km cc 90-95% VO <sub>2máx</sub> en hierba	Intensidad de ejercicio: 75-80% VO <sub>2máx</sub> vs 90-95% VO <sub>2máx</sub> Tipo de superficie en carrera: asfalto vs hierba	Intensidad de ejercicio: aumento en las 3 C* Ausencia de cambios comparando intensidades Tipo de superficie: ausencia de cambios
Peeling y cols., 2009 <sup>100</sup>	H y M corredores entrenados (n: 11)	60 min cc (15 min 75-80% FC <sub>máx</sub> + 45 min 85-90% FC <sub>máx</sub> )	Una sesión de ejercicio de 60 min cc (15 min 75-80% FC <sub>máx</sub> + 45 min 85-90% FC <sub>máx</sub> )	Incremento de la excreción urinaria a las 3 y 6 h PE*
Troadek y cols., 2010 <sup>97</sup>	H sedentarios (n: 14)	45 min ciclo 60% FCR	Una sesión de 45 min ciclo 60% FCR	Hepcidina en suero y excreción urinaria durante 24 h PE: ausencia de cambios
Robson-Ansley y cols., 2011 <sup>95</sup>	H entrenados en resistencia (n: 9)	C1: 2 h cc 60% VO <sub>2máx</sub> + 5 km máximos cronometrados bebiendo agua C2: 2 h cc 60% VO <sub>2máx</sub> + 5 km máximos cronometrados bebiendo solución de agua + HC	Una sesión de 2 h cc + 5 km máximos cronometrados Hidratación con agua o agua + HC	Hepcidina en suero PE: incremento* Tipo de hidratación (agua o agua + HC): ausencia de cambios
Newlin y cols., 2012 <sup>62</sup>	M físicamente activas (n: 11)	C1: 60 min cc 65% VO <sub>2máx</sub> C1: 120 min cc 65% VO <sub>2máx</sub>	Volumen: 60 min vs 120 min 65% VO <sub>2máx</sub>	Hepcidina en suero PE: incremento* Volumen: incremento mayor en C2 vs C1*
Sim y cols., 2012 <sup>96</sup>	H corredores y triatletas entrenados (n: 11)	C1: 90 min cc 75% VO <sub>2máx</sub> bebiendo agua C1: 90 min cc 75% VO <sub>2máx</sub> bebiendo solución de agua + HC	Una sesión de 90 min cc 75% VO <sub>2máx</sub> Hidratación con agua o agua + HC	Hepcidina en suero PE: incremento* Tipo de hidratación (agua o agua + HC): ausencia de cambios
Sim y cols., 2013 <sup>23</sup>	H triatletas entrenados (n: 10)	C1: 60 min cc 65% VO <sub>2máx</sub> C2: 60 min ciclo 65% VO <sub>2máx</sub> C3: 8 x 3 min cc 85% VO <sub>2máx</sub> C4: 8 x 3 min ciclo 85% VO <sub>2máx</sub>	Intensidad: 65% VO <sub>2máx</sub> vs 85% VO <sub>2máx</sub> Modalidad de ejercicio: cc vs ciclo	Hepcidina en suero PE: incremento en todos los grupos* Intensidad: ausencia de cambios Modalidad de ejercicio: ausencia de cambios
Sim y cols., 2013 <sup>29</sup>	M físicamente activas (n: 14)	C1: 40 min cc 75% VO <sub>2máx</sub> (D0 ciclo menstrual) C2: 40 min cc 75% VO <sub>2máx</sub> (D+7 ciclo menstrual tomando anticonceptivos orales)	Una sesión de 40 min cc 75% VO <sub>2máx</sub> Efecto del anticonceptivo oral	Hepcidina en suero PE: incremento* Efecto del uso de anticonceptivo oral: ausencia de cambios
Antosiewicz y cols., 2013 <sup>60</sup>	H judocas entrenados (n: 11) y H sedentarios (n: 10)	3 x test máximo 30 segundos (Wingate). R: 4,5 min	Una sesión de ento anaeróbico (3 x Wingate)	Incremento de los valores séricos de hepcidina post ejercicio* Mayores valores iniciales y 1 h PE de hepcidina en suero en judocas vs sedentarios*

**Tabla III (cont)**

*Estudios que han evaluado la respuesta de la hepcidina ante distintos protocolos de ejercicio*

Cita	Sujetos	Condiciones experimentales	Variables	Resultados
Kasprovicz y cols., 2013 <sup>61</sup>	H corredores de ultra resistencia (n: 6)	Carrera de 100 km	Correr una carrera de 100 km	Hepcidina durante la carrera (km 25, 25, 75, 100) y PE: ausencia de cambios
Badenhorst y cols., 2014 <sup>63</sup>	H deportistas de resistencia (n: 10)	C1: 8 x 3 min cc 85% VO <sub>2máx</sub> + 3 h recuperación en altitud simulada (2900 m) C2: 8 x 3 min cc 85% VO <sub>2máx</sub> en situación de normoxia	Una sesión de 8 x 3 min cc 85% VO <sub>2máx</sub> Recuperación temprana (3 h PE) en situaciones de hipoxia o normoxia	Hepcidina en suero PE y 3 h PE: incremento*. Pero, dicho aumento es menor situaciones de hipoxia vs normoxia*

C = condición; cc = Carrera; ciclo = cicloergómetro; ento = entrenamiento; FC<sub>máx</sub> = frecuencia cardíaca máxima; FCR = frecuencia cardíaca de reserva; H = hombre; h = hora; HC = hidratos de carbono; M = mujer; min = minutos; PE = post-ejercicio; R = recuperación; VO<sub>2máx</sub> = consumo de oxígeno máximo; \* diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

ras posteriores al ejercicio se obtuvo el valor pico de hepcidina. A pesar de que en dicho estudio los niveles de hepcidina se encontraban elevados con respecto a los valores previos al ejercicio transcurrido 24 horas de recuperación, en un estudio posterior, se comprobó que los niveles de hepcidina se habían normalizado<sup>17</sup>. Estudios más recientes, también, han corroborado que a pesar de que la respuesta de la hepcidina se encuentra elevada a las 3 horas postejercicio, dichos valores se restablecen en un período de 24 horas de recuperación<sup>18,56,96</sup>. Por tanto, parece que el período en el que la respuesta de la hepcidina se encuentra elevada podría corresponder con un período de 12-24 horas posteriores al ejercicio.

#### *Intensidad de ejercicio*

La intensidad de ejercicio tiene un efecto importante a la hora de explicar la respuesta de la hepcidina al ejercicio. Los dos estudios que no han encontrado una respuesta positiva de esta hormona al ejercicio tienen en común la baja intensidad del ejercicio. En el primero de ellos se comprobó que 45 minutos al 60% de la frecuencia cardíaca de reserva fue insuficiente para elevar los niveles de hepcidina<sup>97</sup>. En el otro estudio, se tomaron muestras en el transcurso de una prueba de carrera a pie de 100 km<sup>63</sup>. A pesar de los volúmenes de ejercicio tan diferentes (45 minutos vs 10 horas), ambas intervenciones tienen en común una baja intensidad de ejercicio.

Por el contrario, el resto de estudios experimentales, al utilizar intensidades de ejercicio superiores al 65% VO<sub>2máx</sub> han encontrado incrementos de los niveles de hepcidina al ejercicio. Del mismo modo, tampoco se han hallado diferencias significativas al comparar un ejercicio continuo al 65% VO<sub>2máx</sub> con respecto a una sesión de ejercicio interválico a una intensidad relativa al 85% VO<sub>2máx</sub><sup>96</sup>. Es por ello que existen evidencias de que una intensidad relativa al 65% VO<sub>2máx</sub> podría corresponder a la *intensidad umbral*, a partir de la cual la síntesis de hepcidina aumenta como respuesta al ejercicio<sup>101</sup>.

#### *Duración del ejercicio*

A diferencia de la intensidad de ejercicio, la duración del ejercicio no parece tener ningún valor umbral. De este modo, recientemente se ha comprobado que 3 series de Wingate (test consistente en realizar 30 segundos a máxima intensidad en cicloergómetro) con 4 minutos y medio de recuperación fue suficiente para estimular la síntesis de hepcidina tanto en población judoca altamente entrenada como en población sedentaria<sup>63</sup>.

Por otra parte, Newlin y cols.<sup>62</sup> comprobaron que en un grupo de mujeres, los niveles de hepcidina se incrementan significativamente al ejercitarse al 65% VO<sub>2máx</sub>, si bien los incrementos fueron muy superiores al ejercitarse 120 minutos con respecto a 60 minutos a la misma intensidad relativa de ejercicio.

#### *Modalidad de ejercicio*

Debido a que los deportes de impacto se han asociado con mayores tasas de hemólisis<sup>11</sup>, Peeling y cols.<sup>17</sup> estudiaron la respuesta de correr en una superficie blanda (hierba) en comparación con una superficie de mayor dureza (asfalto) a una misma intensidad relativa de ejercicio. La hipótesis de partida de los investigadores enunciaba que una mayor hemólisis, fruto de correr en una superficie de mayor dureza, mostraría una respuesta acentuada de la hepcidina fruto de las mayores concentraciones de hierro libre. Sin embargo, a pesar de que se registraron una mayor tasa hemolítica al ejercitarse en una superficie dura con respecto a una superficie blanda, no existieron diferencias en la respuesta de la hepcidina al ejercicio.

Sim y cols.<sup>96</sup> analizaron el efecto de ejercitarse a distintas intensidades (65% VO<sub>2máx</sub> y 85% VO<sub>2máx</sub>) en cicloergómetro con respecto a carrera. Sin embargo, a pesar de la menor naturaleza excéntrica de ejercitarse en cicloergómetro con respecto a la carrera, no existieron diferencias al comparar la respuesta en ambas modalidades de ejercicio en las dos intensidades diferentes de ejercicio.



## Hipoxia

En relación a la hipoxia, a día de hoy, se ha estudiado la respuesta de la hepcidina ante la exposición a estímulos de hipoxia intermitente en la fase de recuperación temprana al ejercicio<sup>61</sup>. Para ello, se evaluó el efecto de la exposición durante las 3 primeras horas de recuperación en condiciones de normoxia y de hipoxia intermitente (concentración de oxígeno similar a la observada a 2.900 metros de altura) tras realizar un ejercicio interválico a una intensidad del 85%  $VO_{2\text{máx}}$ . El principal resultado fue que, a pesar de que en ambas condiciones de recuperación se produjo un incremento en los niveles de hepcidina, éstos fueron significativamente inferiores cuando los sujetos realizaron la recuperación en condiciones de hipoxia<sup>61</sup>. Esta investigación nos abre las puertas a investigar el posible efecto de ejercitarse en condiciones de hipoxia intermitente, así como el efecto de la recuperación temprana no sólo en ejercicios de intensidad elevada sino que, también, ante el ejercicio de intensidad moderada.

## Sexo

En cuanto al sexo se refiere, no existe un comportamiento diferente en la respuesta de la hepcidina al ejercicio entre hombres y mujeres<sup>100</sup>. Recientemente se ha querido comprobar el efecto de una sesión de 40 minutos de ejercicio a una intensidad del 70%  $VO_{2\text{máx}}$  en un grupo de mujeres deportistas ingiriendo o no anticonceptivos orales<sup>102</sup>. En dicho estudio se comprobó que la ingesta de anticonceptivos orales no altera a la respuesta de la hepcidina, lo que hace que mujeres deportistas que toman anticonceptivos orales con objeto de regular la cantidad de sangrado derivado de la menstruación se beneficien de dicho efecto sin interferir en la respuesta de la hepcidina<sup>102</sup>.

## Pautas encaminadas a asegurar unas adecuadas reservas corporales de hierro

Debido a las funciones esenciales que desempeña el hierro en el organismo y a su relación directa con el rendimiento deportivo, así como a los frecuentes casos de ferropenia reportados en la población deportista, se justifica un plan preventivo que tenga por objetivo asegurar un adecuado estado férrico en el deportista. Estas pautas preventivas deben ser tenidas en cuenta especialmente en aquellos deportistas, en los que a pesar de tener unos valores normales de hemoglobina, presenten concentraciones de ferritina inferiores a 30  $\mu\text{g/dl}$ <sup>68</sup> (Tabla IV).

## Minimización de las pérdidas de hierro

Las pautas orientadas a prevenir posibles estados ferropénicos deben comenzar por intentar minimizar

las pérdidas de hierro adicionales debidas al ejercicio. En este aspecto, dado que las pérdidas ocasionales por el sudor no parecen demasiado importantes<sup>25</sup> y a que las debidas a la hemólisis son intrínsecas a la actividad deportiva, debemos de esforzarnos en atenuar las que tienen su origen en la hematuria o sangrado gastrointestinal. Dado que el origen de dichas pérdidas tienen como punto común la redistribución del flujo sanguíneo<sup>30</sup>, uno de los objetivos debe de ser el de intentar mantener un adecuado estado de hidratación durante la práctica deportiva, medida con la que se consigue estabilizar el flujo sanguíneo.

Antes de comenzar se debería de partir de un estado de euhidratación en el que el color claro de la orina puede convertirse en un buen indicador<sup>103</sup>. Durante la práctica deportiva se deberá de ajustar un plan de hidratación que tenga en cuenta la tasa de sudoración del deportista para prevenir estados tanto de deshidratación como de hiperhidratación<sup>104</sup>. En las fases posteriores al ejercicio, el deportista deberá reponer una cantidad que suponga el 150% las pérdidas ocasionadas durante el ejercicio<sup>105</sup>, así como añadir sodio a la bebida con el objetivo de asegurar un correcto estado hídrico<sup>106</sup>.

Con objeto de minimizar las pérdidas de hierro, deberíamos de evitar que el deportista done sangre, debido a que dicha práctica favorece disminuciones de las reservas de hierro<sup>35</sup>. Del mismo modo, dado el efecto inocuo que ejercen los anticonceptivos orales en la respuesta de la hepcidina al ejercicio<sup>102</sup>, el médico deportivo puede plantear la prescripción de anticonceptivos orales en mujeres deportistas que tengan grandes pérdidas de sangre debido a la menstruación<sup>89</sup>.

## Ingesta dietética

En relación a la ingesta dietética de hierro habrá que prestar especial atención a cubrir los requerimientos de hierro favoreciendo que éste sea altamente biodisponible<sup>132</sup>. De este modo, el énfasis deberá de ponerse en la cantidad y biodisponibilidad del hierro de la dieta<sup>107</sup> y no en la suplementación con hierro, dado que a partir de cierta cantidad de hierro la absorción de éste comienza a disminuir<sup>108</sup>, debido a la respuesta de la hepcidina<sup>68</sup> a la suplementación.

La ingesta de hierro, en cualquier caso, deberá de contemplar la respuesta de la hepcidina al ejercicio. De este modo se debería de establecer un *timing* a la hora de ingerir aquellas comidas con un mayor contenido en hierro que coincida con momentos en los que los niveles de hepcidina se encuentren normalizados y los procesos de absorción no se vean dificultados. Los *timings* en relación a la ingesta de comidas con alto contenido en  $\text{Fe}^{2+}$  debería de coincidir en aquellas jornadas en los que la intensidad de ejercicio sean inferiores a la intensidad umbral (65%  $VO_{2\text{máx}}$ ) o transcurridas 12 horas de la finalización de sesiones realizadas a una intensidad mayor, al ser

**Tabla IV**  
*Pautas de actuación encaminadas a asegurar unas adecuadas reservas corporales de hierro  
 adecuado balance corporales de hierro*

<i>Objetivo</i>	<i>Pauta preventiva</i>	<i>Justificación fisiológica</i>
Disminución de las pérdidas de hierro	Asegurar un estado de euhidratación previo al ejercicio, así como diseñar un plan de hidratación durante el ejercicio que considere la tasa de sudoración del deportista	Las pérdidas de hierro debidas a sangrado gastrointestinal tienen su origen en la redistribución del flujo sanguíneo durante el ejercicio <sup>25,30</sup> . Por tanto, un mantenimiento del estado hídrico asegurará una menor restricción del flujo sanguíneo desde el sistema gastrointestinal hacia la musculatura activa
	Evitar las donaciones de sangre	Los donantes de sangre tienden a disminuir sus reservas corporales de hierro <sup>35</sup>
	Ingesta de anticonceptivos orales en mujeres deportistas con abundantes tasas de sangrado durante la menstruación	La ingesta de anticonceptivos orales disminuirá las tasas de sangrado durante la menstruación <sup>90</sup> , al tiempo que no afectará a la síntesis de hepcidina <sup>89</sup>
Ingesta dietética	Incrementar la biodisponibilidad del hierro de la dieta (tabla 1)	Debido a que la suplementación con hierro incrementa la síntesis de hepcidina <sup>107</sup> la recomendación en vez de suplementar debería de ser la de asegurar una cantidad de hierro suficiente en la dieta y favorecer la biodisponibilidad de éste <sup>108</sup>
	<i>Timing</i> nutricional: Favorecer la ingesta de comidas ricas en Fe <sup>2+</sup> en las jornadas de sesiones de baja intensidad (<65% VO <sub>2máx</sub> ) o transcurridas 12 horas de las sesiones de elevada intensidad (>65% VO <sub>2máx</sub> )	La respuesta de la hepcidina al ejercicio se produce en sesiones a intensidad mayor del 65% VO <sub>2máx</sub> <sup>101</sup> y se mantiene elevada durante períodos cercanos a las 12 horas <sup>17</sup> .
	Reposición de los niveles de glucógeno	La IL-6 puede regular la síntesis de hepcidina <sup>69</sup> y la respuesta de esta citokina al ejercicio se asocia con la disminución de los niveles de glucógeno
Control del entrenamiento	Incluir sesiones de baja intensidad en los programas de entrenamiento (<65% VO <sub>2máx</sub> )	La intensidad del ejercicio es la única variable del entrenamiento que ha demostrado afectar a la síntesis de hepcidina.
	Inclusión de sesiones de entrenamiento de fuerza	El entrenamiento de fuerza ha demostrado ser efectivo para aumentar los niveles de testosterona <sup>111</sup> , al tiempo que la testosterona es una hormona que inhibe la síntesis de hepcidina <sup>88</sup>
	Inclusión de sesiones de exposición o ejercicio en situaciones de hipoxia intermitente	La aplicación de estímulos de hipoxia intermitente en las fases de recuperación postejercicio han demostrado moderar la respuesta de la hepcidina postejercicio <sup>61</sup>

este período el mínimo para restablecer los niveles de hepcidina a valores basales<sup>17</sup>.

A nivel nutricional otra acción importante debería ser la de reducir los niveles de citocinas inflamatorias. Sabemos que la IL-6 puede afectar a la síntesis de hepcidina<sup>69</sup> y, también, que el ejercicio incrementa los niveles de citocinas<sup>109</sup>. También, se ha observado que la síntesis de IL-6 en respuesta al ejercicio se asocia con la lipólisis intramuscular<sup>110</sup> y que ésta se asocia con la disminución de los niveles de glucógeno. Ello explica porque la ingesta de hidratos de carbono durante el ejercicio es una práctica dietética efectiva para atenuar la respuesta de IL-6 postejercicio<sup>95</sup>. En base a esto, a pesar de que la ingesta de una bebida con hidratos de carbono no haya mostrado un efecto significativo a la hora de regular los picos de hepcidina postejercicio<sup>95,96</sup>, puede servirnos para plantear que una dieta con una cantidad de hidratos de carbono que reponga diariamente los niveles de

glucógeno muscular y hepático debe de ser otro de los objetivos nutricionales del deportista.

#### *Control de las cargas de entrenamiento*

Debido a que no se han observado diferencias significativas ni al comparar modalidades diferentes de ejercicio (cicloergómetro vs carrera) ni al comparar distinto tipo de superficies en carrera (asfalto vs hierba) hace que no se justifique el cambio de modalidad de ejercicio en personas con deficiencia de hierro, práctica muy extendida en el ámbito deportivo. Sin embargo, en relación con las variables de la carga de entrenamiento, sí que deberíamos de considerar que no tiene el mismo efecto variar el componente *volumen* de entrenamiento que *intensidad* del entrenamiento. De este modo, dado que un ejercicio de muy larga duración y baja intensidad (carrera a pie de 100

km) no ha afectado a los niveles de hepcidina<sup>63</sup>, incluir sesiones de un volumen moderado y baja intensidad (inferior al 65% VO<sub>2máx</sub>) sería una pauta adecuada a la hora de prescribir cargas de entrenamiento en personas con deficiencia de hierro o susceptibles de sufrir deficiencia. Sin embargo, aquellas prácticas encaminadas a disminuir el volumen e incrementar la intensidad del entrenamiento nunca deben de ser una opción a la hora de planificar programas de entrenamiento que busquen asegurar unas adecuadas reservas corporales de hierro.

Debido a que la testosterona ejerce un papel clave a la hora de inhibir la síntesis de ARNm de la hepcidina<sup>88</sup> cabe cuestionarse el posible efecto del entrenamiento de fuerza para favorecer la regulación de los niveles de hepcidina. De este modo, sabiendo que el entrenamiento de fuerza es efectivo para incrementar los niveles de testosterona<sup>111</sup> la implementación de sesiones de entrenamiento de la fuerza en aquellas disciplinas de resistencia aeróbica estaría justificado, entre otros motivos, para normalizar los niveles de hepcidina, especialmente en períodos de entrenamiento de alta intensidad.

A día de hoy existen diversas opciones para someterse a condiciones de hipoxia. En el pasado recurrir a la hipoxia suponía desplazarse a campamentos en altura donde, además de suponer un costo importante, el deportista se veía obligado a disminuir el volumen y la intensidad del entrenamiento<sup>112</sup>. A día de hoy, sin embargo, existen alternativas como son las cámaras hipóxicas que reproducen condiciones de altitud y en las que los deportistas suelen dormir a alturas moderadas<sup>113</sup>. Otra modalidad es la de la exposición a estímulos de hipoxia intermitente en condiciones de normobaría. Dicha técnica consiste en aplicar estímulos hipóxicos muy pronunciados en períodos de tiempo reducidos (1,5-5 horas/día)<sup>94</sup>. Dicha estrategia de hipoxia intermitente en la fase temprana de recuperación ha mostrado ser efectiva para atenuar la respuesta de la hepcidina a una sesión de ejercicio intenso<sup>61</sup>. Ello nos lleva a plantearnos la posibilidad de integrar programas de recuperación del ejercicio a través de protocolos de hipoxia intermitente, así como investigar la posible respuesta de ejercitarse a distintas intensidades en situaciones de hipoxia.

### Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones del presente trabajo están en relación con los pocos estudios que hasta la fecha han estudiado la respuesta de la hepcidina al ejercicio. Además, unido a ello se encuentra el hecho de que los trabajos de investigación se han centrado en el ejercicio de resistencia aeróbica, así como que a fecha de hoy no se conoce ninguna investigación que haya analizado la respuesta al ejercicio de fuerza o al ejercicio combinado de fuerza y resistencia.

### Conclusión

La hepcidina es una hormona determinante en el mantenimiento de un estado férrico adecuado en el deportista, debido al efecto de ésta sobre la capacidad de absorción del hierro dietario y reutilización del proveniente de la hemólisis. La hepcidina se eleva de manera transitoria tras sesiones de ejercicio de intensidad superior al 65% VO<sub>2máx</sub>, independientemente del volumen de entrenamiento, el sexo o la modalidad de ejercicio. Las consecuencias prácticas serán que el deportista, con el fin de evitar posibles estados ferropénicos, debe incluir sesiones de baja intensidad, así como temporalizar su ingesta dietética, priorizando aquellas ingestas con una mayor cantidad de hierro altamente biodisponible alejadas de las sesiones de mayor intensidad de ejercicio. Además, la utilización de estímulos de hipoxia intermitente en la recuperación temprana al ejercicio puede ser una práctica efectiva, al disminuir la tasa de síntesis de hepcidina postejercicio.

### Futuras líneas de investigación

Ante el estado actual del conocimiento en esta materia, hacen falta estudios encaminados a mejorar la comprensión en los mecanismos que originan la respuesta de la hepcidina al ejercicio. Comprobar la respuesta de la hepcidina ante ejercicios de fuerza y el efecto que pudiese ejercer la testosterona sobre la misma, o analizar el efecto beneficioso sobre la regulación de los niveles de hepcidina tras la exposición a estímulos de hipoxia, serían líneas futuras de investigación interesantes

### Referencias

1. Umbreit J. Iron deficiency: A concise review. *Am J Hematol* 2005; 78: 225-31.
2. De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Database on Anaemia. World Health Organization, Geneva; 2008.
3. Zoller H, Vogel W. Iron supplementation in athletes-first do no harm. *Nutr* 2004; 20: 615-9.
4. Auersperger I, Skof B, Leskosek B, Knap B, Jerin A, Lainscak M. Exercise-induced changes in iron status and hepcidin response in female runners. 2013; *PLoS One*; 8(3): e58090.
5. Di Santolo M, Stel G, Gonano F, Caucci S. Anemia and iron status in Young fertile non-professional female athletes. *Eur J Appl Physiol* 2008; 102: 703-9.
6. Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Ponikowski P, FAIR- HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New Eng J Med* 2009; 361: 2436-48.
7. Schumacher YO, Schmid A, Granthwohl D, Bültermann D, Berg A. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performance. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 869-75.
8. Jacobs RA, Rasmussen P, Siebenmann C, Díaz V, Gassmann M, Pesta D, Gnaiger E, Nordsborg NB, Robach P, Lundby C. Determinants of time trial performance and maximal incremental exercise in highly trained endurance athletes. *J Appl Physiol* 2011; 111: 1422-30.

9. Viana-Montaner BH, Gómez-Puerto JR, Centeno-Prada R, Beas-Jiménez JD, Melero-Romero D, Da Silva-Grigoletto ME. Comparación del VO<sub>2</sub>máx y del tiempo hasta el agotamiento en dos modalidades de ejercicio en triatletas. *Rev Andal Med Dep* 2009; 2(1): 7-11.
10. Spurway NC, Ekblom B, Noakes TD, Wagner PD. What limits VO<sub>2</sub>máx? A symposium held at the BASES Conference, 6 September 2010. *J Sports Sci* 2012; 30(6): 517-31.
11. Schmidt W, Prommer N. Impact of alterations in total hemoglobin mass on VO<sub>2</sub>máx. *Exerc Sport Sci Rev* 2010; 38(2): 68-75.
12. Dellavalle DM, Haas JD. Iron status is associated with endurance performance and training in female rowers. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44(8): 1552-9.
13. Williams MH. Dietary supplements and sports performance, minerals. *J Int Soc Sports Nutr* 2005; 2: 43-49.
14. McClung JP, Karl JP, Cable SJ, Williams KW, Nindl BC, Young AJ, Lieberman HR. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of iron supplementation in female soldiers during military training: effects on iron status, physical performance, and mood. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(1): 124-31.
15. Ostojic S, Ahmetovic Z. Indicators of iron status in elite soccer players during the sport season. *Int J Lab Hematol* 2008; 31: 447-52.
16. Mercer KW, Densmore JJ. Hematologic disorders in the athlete. *Clin Sports Med* 2005; 24(3): 599-621.
17. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Wiegerenick ET, Swinkels DW, Trinder D. Cumulative effects of consecutive running sessions on hemolysis, inflammation and hepcidin activity. *Eur J Appl Physiol* 2009; 106: 51-9.
18. Peeling P, Dawson W, Goodman C, Landers G, Wiegerenick ET, Swinkels DW, Trinder D. Training Surface and Intensity: Inflammation, Hemolysis, and Heparin Expression. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 1138-45.
19. Banfi G, Roi GS, Dolci A, Susta D. Behaviour of haematological parameters in athletes performing marathons and ultramarathons in altitude ("skyrunners"). *Clin Lab Haem* 2004; 26: 373-7.
20. DellaValle DM, Haas JD. Impact of iron depletion without anemia on performance in trained endurance athletes at the beginning of a training season: a study of female collegiate rowers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011; 21(6): 501-6.
21. Suedekum NA, Dimeff RJ. Iron and the athlete. *Curr Sports Med Rep* 2005; 4(4): 199-202.
22. Lampre JW, Slavin JL, Apple FS. Iron status of active women and effect of running a marathon on bowel function and gastrointestinal blood-loss. *Int J Sport Med* 1991; 12: 173-9.
23. Sarhadi M, Sanavi S, Afshar R. Hematuria following Karate (Kumite) competitions in females. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22(6): 1253-5.
24. Polito C, Andreoli S. Sport hematuria in boys: a provocative test. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(8): 1171-3.
25. Deruisseau KC, Roberts LM, Kushnick RM, Evans AM, Austin K, Haymes EM. Iron status of young males and females performing weight-training exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(2): 241-8.
26. Pattini A, Schena F, Guidi GC. Serum ferritin and serum iron after cross-country and roller sky endurance races. *Eur J Appl Physiol Occupat Physiol* 1990; 61:55-60.
27. Schumacher YO, Schmid A, Granthwohl D, Bültermann D, Berg A. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performance. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 869-75.
28. Sureira TM, Amancio OS, Pellegrini JA. Influence of artistic gymnastics on iron nutritional status and exercise-induced hemolysis in female athletes. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2012; 22(4): 243-50.
29. Sim M, Dawson B, Landers G, Swinkels DW, Tjasma H, Trinder D, Peeling P. Effect of exercise modality and intensity on postexercise interleukin-6 and hepcidin levels. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2013; 23: 178-86.
30. Babic Z, Papa B, Sikirika-Bosnjakovic M, Prkacin I, Misiogoj-Durakovic M, Katicic M. Occult gastrointestinal bleeding in rugby players. *J Sports Med Phys Fitness* 2011; 41: 399-402.
31. Lloyd GL, Slack S, McWilliams KL, Black A, Nicholson TM. Renal trauma from recreational accidents manifests different injury patterns than urban renal trauma. *J Urol* 2012; 188(1): 163-8.
32. Gerth J, Bartsch R, Hubscher J. The effect of prolonged physical exercise on renal function. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86: 196-202.
33. Lopes TR, Kirsztajn GM. Renal analysis in 75 km ultra-marathon participants. *Acta Paul Enferm* 2009; 22: 487-9.
34. Polito C, Andreoli S. Sport hematuria in boys: a provocative test. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(8): 1171-3.
35. Szymczyk-Nuzka M, Wolowiec D. Iron stores in regular blood donors. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 110(6): 1415-21.
36. Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14(6): 625-634.
37. McClung JP, Karl JP, Cable SJ, Williams KW, Young AJ, Lieberman HR. Longitudinal decrements in iron status during military training in female soldiers. *Br J Nutr* 2009; 102(4): 605-9.
38. Aspuru K, Villa C, Bermejo F, Herrero P, Lopez SG. Optimal management of iron deficiency anemia due to poor dietary intake. *Int J Gen Med* 2011; 4: 741-50.
39. Sharp P, Srai SK. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4716-24.
40. Toxqui L, Piero AD, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. Deficiencia y sobrecarga de hierro: implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp* 2010; 25: 350-65.
41. Vidal Miñana MC, Farré Rovira R. Evaluación antropométrica del estado nutricional y estimación de las ingestas de hierro y de vitamina C de mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 45 años. *Nutr Hosp* 2001; 15: 162-9.
42. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Ann Rev Nutr* 1981; 1: 123-47.
43. Hurrell RF, Reddy MB, Juillerat M, Cook JD. Meat protein fractions enhance nonheme iron absorption in humans. *J Nutr* 2006; 136: 2808-12.
44. García-Casal MN, Layrisse M, Solano L, Baron MA, Arguello F, Llovera D. Vitamin A and beta-carotene can improve non-heme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998; 128(3): 646-50.
45. Biolley EE, Bustos LH, Daroch CA, Guerrero MT, Morales DS, Ramos NS. Intervención Educativa para modificar el aporte de hierro absorbible en mujeres no embarazadas. *Rev Chil Nutr* 2012; 39(1): 39-44.
46. Purchas RW, Simcock DC, Knight TW, Wilkinson BHP. Variation in the form of iron in beef and lamb meat and losses of iron during cooking and storage. *Int J Food Sci Technol* 2003; 38: 827-37.
47. Hallberg L, Rossander T, Hulthen L, Brune M, Gleerup A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr* 1993; 69: 533-40.
48. Escudero E, González P. La fibra dietética. *Nutr Hosp* 2006; 21(2): 61-72.
49. Vila M, Quintana M. Dietary iron intake in adolescent women in educational institutions. *An Fac Med* 2008; 69(3): 172-175.
50. Ganz T. Heparin and iron metabolism, 10 years later. *Blood* 2012; 117(17): 4425-33.
51. Zhao N, Zhang AS, Enns CA. Iron regulation by hepcidin. *J Clin Invest* 2013; 123(6): 249-58.
52. Kroot JC, Laarakkers CM, Geurts-Moespot, AJ, Grebenchtchikov N, Pickkers P, Van Ede AE, Peters HP, Van Dongen-Lases E, Wetzels JF, Sweep FC, Tjalsma H, Swinkels DW. Immunochemical and mass-spectrometry based serum hepcidin assays for iron metabolism disorders. *Clin Chem* 2010; 56: 1570-9.
53. Cuevas G, Pinon R, Ganz T, Nemeth E. Cellular catabolism of the iron-regulatory peptide hormone hepcidin. *PLoS ONE* 2013; 8(3): e58934.
54. Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochem Biophys Acta* 2012; 1823(9): 1426-33.
55. Barrios Y, Espinoza M, Barón MA. Pro-hepcidin, su relación con indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación



- en pacientes hemodializados tratados o no con eritropoyetina recombinante. *Nutr Hosp* 2010; 25(4): 555-560.
56. Robson-Ansley P, Barwood M, Eglin C, Ansley L. The effect of carbohydrate ingestion on the interleukin-6 response to a 90-min run time trial. *Internationa J Sports Physiolol Perform* 2009; 4: 186-94.
  57. Shanmugam NK, Cherayil BJ. Serum-induced up-regulation of hepcidin expression involves the bone morphogenetic protein signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 441(2): 383-6.
  58. Kroot JC, Tjalsma H, Fleming R, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem* 2011; 57(12): 1650-69.
  59. Kroot JC, Tjalsma H, Fleming R, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem* 2011; 57(12): 1650-69.
  60. Antosiewicz J, Kaczor JJ, Kasprovicz K, Laskowski R, Kujach S, Luszczuk M, Radziminski L, Ziemann E. Repeated "all out" interval exercise causes an increase in serum hepcidin concentration in both trained and untrained men. *Cell Immunol* 2013; 283(1-2): 12-7.
  61. Badenhorst CE, Dawson W, Goodman C, Sim M, Cox GR, Gore CJ, Tjalsma H, Swinkels DW, Peeling P. Influence of post-exercise hypoxic exposure on hepcidina response in athletes. *Eur J Appl Physiol* 2014; Feb 1 [Epub ahead of print].
  62. Newlin MK, Williams S, McNamara T, Tjalsma H, Swinkels DW, Haymes EM. The effects of acute exercise bouts on hepcidina in women. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2012; 22: 79-89.
  63. Kasprovicz K, Ziemann E, Ratkowski W, Laskowski R, Kaczor JJ, Dadci R, Antosiewicz J. Running a 100-km-ultra-marathon induces an inflammatory response but does not raise the level of the plasma iron-regulatory protein hepcidina. *J Sports Med Phys Fitness* 2013; 53: 533-7.
  64. Ganz T, Nemeth E. The Hepcidin-Ferroportin System as a Therapeutic Target in Anemias and Iron Overload Disorders. *Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 538-542.
  65. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, Tienoven D, Wetzels JF, Kiemenev LA, Sweep FC, den Heijer M, Swinkels DW. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood* 2011; 117(25): 218-25.
  66. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. *Blood* 2007; 110: 2182-9.
  67. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008; 112: 4292-7.
  68. Borriore P, Spaccamiglio A, Rizzo M, Termine A, Chierito E, Camprostrini N, Quarante F, Gianfrancesco A, Pigozzi F. Urinary hepcidin identifies a serum ferritin cut-off for iron supplementation in Young athletes: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011; 25(3): 427-34.
  69. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. Downregulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an IL-6 receptor antibody (focilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood* 2010; 116(18): 3627-34.
  70. Hoppe M, Lonnerdal B, Hossain B, Olsson S, Nilson F, Lundberg PA, Rödger S, Hulthén L. Hepcidin, interleukin-6 and hematological markers in males before and after heart surgery. *J Nutr Biochem* 2009; 20(1): 11-6.
  71. de Mast Q, Syafruddin D, Keijimel S, Riekerink TO, Deyk O, Asih PB, Swinkels DW, van der Ven, AJ. Increased serum hepcidina and alterations in blood iron parameters associated with asymptomatic P. falciparum and P. vivax malaria. *Haematologica*, 2010; 95(7): 1068-74.
  72. Maes K, Nemeth E, Roodman GD, Huston A, Esteve F, freytes C, Callander N, Katodritou E, Tussing-Humphreys L, Rivera S, Vanderkerken K, Lichtenstein A, Ganz T. In anemia of multiple myeloma, hepcidina is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood*, 2010; 116: 3635-44.
  73. Hohaus S, Massini G, Giachelia M, Vannata B, Bozzoli V, Cucaro A, D'Alo F, Larocca LM, Raymakers RA, Swinkels DW, Voso MT, Leone, G. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2538-43.
  74. Butterfield AM, Luan P, Witcher DR, Manetta J, Murphy AT, Wroblewski VJ, Konrad RJ. A dualmonoclonal sandwich ELISA specific for hepcidina-25. *Clin Chem* 2010; 56(11): 1725-32.
  75. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison AR, Sheng J, Winters A, Juan T, Li H, Begley CG, Molineux G. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010; 115(17): 3616-24.
  76. Khalil A, Goodhand JR, Wahed M, Yeung J, Ali FR, Rampton DS. Efficacy and tolerability of intravenous iron dextran and oral iron in inflammatory bowel disease: a case-matched study in clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(11): 1029-35.
  77. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Ann Rev Nutr* 2010; 30: 105-22.
  78. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis*, 2004; 84: 110-30.
  79. Ashby DR, Gale DP, Burdridge R, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, Taube DH, Bloom RR, Tam FW, Chapman RS, Maxwell PH, Choi P. Plasma hepcidina levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009; 75(9): 976-81.
  80. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis. *Transfusion*, 2012; 52: 1584-92.
  81. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidina. *Aaa Rev Nutr* 2006; 26: 323-42.
  82. Piperno A, Galimberti S, Mariani R, Pelucchi S, Ravasi G, Lombardi C, Bilo G, Revera M, Giuliano A, Faini A, Mainini V, Westerman M, Ganz T, Valsecchi MG, Mancina G, Parati G, HIGHCARE investigators. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo: data from the HIGHCARE project. *Blood* 2011; 117(10): 2953-9.
  83. Talbot NP, Lakhal S, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, León-Verlarde F, Dorrington KL, Mole DR, Robbins PA. Regulation of hepcidin expression at high altitude. *Blood* 2012; 119(3): 857-60.
  84. Saunders PU, Telford RD, Pyne DB, Hahn AG, Gore CJ. Improved running economy and increased hemoglobin mass in elite runners after extended moderate altitude exposure. *J Sci Med Sport*, 2009; 12: 62-72.
  85. Gonzales GF. Serum testosterone levels and excessive erythrocytosis during the process of adaptation to high altitudes. *Asian J Androl* 2013; 15: 368-74.
  86. Gonzales GF, Chung FA, Miranda S, Valdez LB, Zaobornyj T, Boveris A. Heart mitochondrial nitric oxide synthase in rats at high altitude. *Am J Physiol* 2005; 2568-73.
  87. Bachman E, Feng R, Travison T. Testosterone suppresses hepcidina in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4743-7.
  88. Guo W, Bachman E, Li M, Roy CN, Blusztajn J, Wong S, Chan SY, Serra C, Jasuja R, Travison TG, Muckenthaler MU, Nemeth E, Bahsin S. Testosterone administration inhibits hepcidina transcription and is associated with increased iron incorporation into red blood cells. *Aging Cell*, 2013; 12(2): 280-91.
  89. Latunde-Dada GO. Iron metabolism in athletes – achieving a gold standard. *90 Eur J Haematol* 2012; 90: 10-5.
  90. Sim M, Dawson B, Landers G, Trinder D, Peeling P. Iron regulation in athletes: exploring the menstrual cycle and effects of different exercise modalities on hepcidin production. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2013; Sep 30 [Epub ahead of print].
  91. Banzet S, Sanchez H, Chapot R, Bigard X, Vaulont S, Koulmann N. Interleukin-6 contributes to hepcidina mRNA increase in response to exercise. *Cytokine*, 2012; 58(2): 158-61.
  92. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Trinder D. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *Eur J Appl Physiol* 2008; 103: 381-91.
  93. Peeling P. Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes. *Eur J Appl Physiol* 2010; 110: 877-883.
  94. Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G, Freel S, Holterman AL, Galvani C, Ayloo S, Vitello J, Braunschweig C.



- Decreased serum hepcidina and improved functional iron status 6 months after restrictive bariatric surgery. *Obesity*, 2010; 18(10): 2010-6.
95. Robson-Ansley P, Walsh Q, Sala D. The effect of carbohydrate ingestion on plasma interleukin-6, hepcidina and iron concentrations following prolonged exercise. *Cytokine*, 2011; 53(2): 196-200.
  96. Sim M, Dawson B, Landers G, Swinkels DW, Tjalsma H, Trinder D, Peeling P. The effects of carbohydrate ingestion during endurance running on post-exercise inflammation and hepcidina levels. *Eur J Appl Physiol* 2012; 12: 1289-98.
  97. Troadec MB, Lainé F, Daniel V, Rochcongar P, Ropert M, Cabillic F, Perrin M, Morcet J, Loréal O, Olbina G, Westerman M, Nemeth E, Ganz T, Brissot P. Daily regulation of serum and urinary hepcidin is not influenced by submaximal cycling exercise in humans with normal iron metabolism. *Eur J Appl Physiol* 2010; 106: 435-44.
  98. Ma X, Patterson KJ, Gieschen KM, Bodary P. Are serum hepcidina levels chronically elevated in collegiate female distance runners? *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2013; 23: 513-21.
  99. Yu-Quian, L, Yan-Zhong C, Bin Z, Hai-Tao W, Xiang L. Does hepatic hepcidina play an important role in exercise-associated anemia in rats? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011; 21: 19-26.
  100. Peeling P, Dawson W, Goodman C, Landers G, Wiegerenick ET, Swinkels DW, Trinder D. Effects of exercise on hepcidina response and iron metabolism during recovery. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2009c; 19(6): 583-97.
  101. Domínguez R, Maté-Muñoz JL. Hepcidina: hormona reguladora del metabolismo del hierro en el deportista. *Rev Ib CC Act Fís Dep* 2014; 1(1): 1-9.
  102. Sim M, Dawson B, Landers G, Swinkels DW, Tjasma H, Yeap BB, Trinder D, Peeling P. Oral contraception does not alter typical post-exercise interleukin-6 and hepcidin levels in females. *J Sci Med Sports* 2013; Nov 28 [Epub ahead of print].
  103. Sawka MN, Burke LM, Eichner R. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and fluid replacement. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 377-90.
  104. Hew-Butler T, Verbalis JG, Noakes TD. Updated fluids recommendation: position statement from the International Marathon Medical Directors Association (IMMDA). *Clin J Sports Med* 2006; 16: 283-92.
  105. Palacios N, Franco L, Manonelles P, Manuz B, Villa JA. Consenso sobre bebidas para el deportista. Composición y pautas de reposición de líquidos. Documento de consenso de la Federación Española de Medicina del Deporte. *Arch Med Dep* 2008; 126: 245-58.
  106. O'Brien C, Freud BJ, Young AJ, Sawka MN. Glycerol hyperhydration: physiological responses during coldair exposure. *J Appl Physiol* 2005; 99: 515-21.
  107. Rodenberg RE, Gustafson S. Iron as an Ergogenic Aid: Ironclad Evidence? *Curr Sports Med Rep* 2007; 6(4): 258-64.
  108. Casanueva E, Kaufer M, Pérez AB (2008). Nutriología médica. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires; 2008.
  109. Fisher CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006; 12: 6-33.
  110. McDonald TL, Wan Z, Frenzo-Cumbo S, Dyck DJ, Wright DC. IL-6 and epinephrine have divergent fiber type effects on intramuscular lipolysis. *J Appl Physiol* 2013; 115: 1457-63.
  111. Schoenfeld BJ. Postexercise hypertrophic adaptations: A reexamination of the hormone hypothesis and its applicability to resistance training program design. *J Strength Cond Res* 2013; 27(6): 1720-30.
  112. Tadibi V, Dehnert C, Menold E, Bartsch, P. Unchanged Anaerobic and Aerobic Performance after Short-Term Intermittent Hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(5): 858-64.
  113. Rusko HK, Tikkanen HO, Peltonen JE. Altitude and resistance training. *J Sports Sci* 2004; 22(10): 928-44.
  114. Anschuetz S, Rodgers CD, Taylor AW. Meal Composition and Iron Status of Experienced Male and Female Distance Runners. *J Exerc Sci Fitness* 2010; 8(1): 25-33.