



BIOMARCADORES DEL SUDOR Y SUS APLICACIONES EN LAS CIENCIAS DEL DEPORTE

Lindsay B. Baker, PhD¹, Megan D. Engel, PhD¹, and Anthony S. Wolfe, MS²

¹Gatorade Sports Science Institute, Barrington, IL, EUA, ²Gatorade Sports Science Institute, Frisco, TX, EUA

PUNTOS CLAVE

- Recientemente ha habido un interés considerable en el concepto de biomarcadores del sudor, que generalmente implica el uso del sudor como una alternativa no invasiva al análisis de sangre para proporcionar información sobre la fisiología, la salud y el rendimiento humano.
- Sin embargo, hasta la fecha la aplicación del estudio del sudor en las ciencias del deporte ha sido limitada. No se han establecido correlaciones entre el sudor y la sangre para la mayoría de sus componentes. Las concentraciones de electrolitos en el sudor no son un biomarcador válido para la evaluación en tiempo real del estado de hidratación (es decir, el equilibrio de líquidos).
- Usar el sudor como biomarcador es un desafío porque su composición no solo está influenciada por las concentraciones de solutos extracelulares, sino también por los mecanismos de secreción y/o reabsorción, la tasa de flujo del sudor, los subproductos del metabolismo de las glándulas sudoríparas, la contaminación de la superficie de la piel, las secreciones de sebo, así como por factores metodológicos e inter-individuales.
- Se necesitan estudios bien controlados y adecuadamente diseñados para determinar la relación entre el sudor y las concentraciones de soluto en sangre, lo que ayudará a conocer la utilidad potencial del sudor como una herramienta de diagnóstico no invasiva para la hidratación, la nutrición y el monitoreo fisiológico de los atletas en tiempo real.

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de la sudoración es la termorregulación, ya que la evaporación del sudor de la superficie de la piel es el medio más eficaz para liberar el calor del cuerpo durante el ejercicio. Si bien el sudor es en gran parte agua salada (cloruro de sodio, NaCl), también contiene muchos otros solutos disueltos, como vitaminas, minerales, metabolitos, citocinas y otros compuestos. Los tipos de solutos en el sudor son comparables a los de la sangre (aunque en diferentes concentraciones) porque el líquido extracelular sirve como fluido precursor del sudor primario que inicialmente se secreta en las glándulas eccrinas (Cage y Dobson, 1965). En consecuencia, existe un interés significativo en la utilidad del sudor más allá de su papel en la regulación de la temperatura corporal. En los últimos ~5 años ha habido un aumento en la investigación del potencial del sudor como herramienta de diagnóstico o biomarcador, es decir, una alternativa no invasiva al análisis de sangre para proporcionar información sobre fisiología, salud o rendimiento humano.

Gran parte de la investigación reciente sobre biomarcadores del sudor ha sido impulsada por avances tecnológicos en materiales, mecánica y diseños de microsistemas, lo que permite la recopilación y el análisis in situ de la química del sudor. Sin embargo, el concepto y el uso del diagnóstico a través del sudor no son nuevos. Quizás el mejor ejemplo del sudor como un biomarcador es la asociación entre una alta concentración de cloruro en el sudor y la fibrosis quística, que se reconoció por primera vez hace casi siete décadas (Di Sant'Agnese et al., 1953). Sin embargo, además del uso de cloruro del sudor para diagnosticar la fibrosis quística, la aplicación de biomarcadores en el sudor ha sido limitada hasta la fecha. Esto se debe a que existen varias dudas sobre los mecanismos de secreción de solutos en el sudor y desafíos metodológicos. Por lo tanto, el propósito de este artículo de Sports Science Exchange es revisar: 1) los mecanismos

básicos que determinan la composición del sudor; y 2) la evidencia del uso del sudor como indicador de las concentraciones de soluto en sangre. El objetivo es ayudar a dilucidar qué componentes del sudor, si los hay, tienen potencial como biomarcadores para evaluar el estado de hidratación y nutrientes en tiempo real, el control fisiológico en atletas, identificar lagunas en la bibliografía e informar la dirección de futuras investigaciones.

GLÁNDULAS SUDORÍPARAS TIPOS, ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Las glándulas sudoríparas se clasifican en tres tipos principales: eccrinas, apocrinas y apoeccrinas (Figura 1). Las glándulas eccrinas secretan una solución acuosa compuesta principalmente de NaCl y son el tipo de glándula más común (~2 a 4 millones en la mayor parte de la superficie del cuerpo). Las glándulas apocrinas se limitan principalmente a la axila, las mamas, la cara y el cuero cabelludo, y

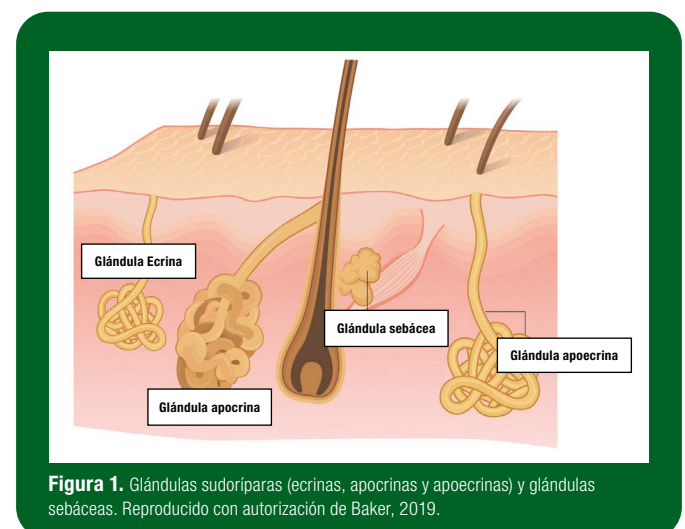


Figura 1. Glándulas sudoríparas (eccrinas, apocrinas y apoeccrinas) y glándulas sebáceas. Reproducido con autorización de Baker, 2019.

producen un sudor viscoso rico en lípidos que contiene proteínas, azúcares y amoniaco (Montagna & Parakkal, 1974a). Las glándulas apocrinas producen secreciones de agua salada, pero solo se encuentran en la región axilar. Si bien no es una glándula sudorípara, las glándulas sebáceas están presentes en gran parte de la superficie del cuerpo, particularmente en el cuero cabelludo, la frente y la cara, donde secretan un líquido viscoso rico en lípidos (Montagna & Parakkal, 1974b). Las secreciones de las glándulas ecrinas son generalmente las más relevantes para la discusión de los biomarcadores del sudor, ya que la mayoría de los estudios miden el sudor de los brazos, el pecho, la espalda o las piernas. Aun así, algunos estudios recogen el sudor de la cara/frente y, por lo tanto, las secreciones de las glándulas apocrinas y sebáceas también contribuirían a la composición del sudor. Tanto las glándulas sebáceas como las apocrinas están bajo control hormonal y se cree que sus secreciones funcionan como feromonas. El sebo también puede tener propiedades antibacterianas y antifúngicas (Strauss et al., 1983).

La estructura anatómica de la glándula sudorípara ecrina consta de dos componentes funcionales principales: una espiral secretora y un conducto, ambos formados por un epitelio tubular simple (Figura 2). Durante el ejercicio, los músculos que se contraen producen una gran cantidad de calor como subproducto del metabolismo. El aumento resultante de la temperatura corporal es detectado por los termorreceptores centrales y cutáneos, que posteriormente estimulan la aparición de la sudoración ecrina principalmente a través del sistema colinérgico simpático. Las glándulas sudoríparas ecrinas también responden a los estímulos relacionados con el ejercicio, como el comando central, el reflejo presor del ejercicio, los osmorreceptores y posiblemente los barorreceptores (Shibasaki y Crandall, 2010). Tras la estimulación, las células claras de la espiral secretora segregan sudor primario, que es casi isotónico al plasma sanguíneo con respecto

al sodio (Na^+), cloruro (Cl^-) y potasio (K^+) (Costill, 1977). La función principal del conducto ecrino es la reabsorción de iones Na^+ y Cl^- , lo que origina un sudor hipotónico final excretado sobre la superficie de la piel (Sato, 1977) (Figura 2).

VISIÓN GENERAL DE LA COMPOSICIÓN DEL SUDOR

Las concentraciones aproximadas de algunos de los constituyentes del sudor investigados con más frecuencia se muestran en la Figura 3. Aunque el sudor contiene una mezcla de muchos solutos, el Na^+ y el Cl^- son, por mucho, los más concentrados, con un rango de 10 a 90 mmol/L (Barnes et al., 2019). Las sustancias presentes en concentraciones milimolares más bajas incluyen lactato, urea, amoniaco, bicarbonato y potasio. El resto de los componentes en su mayoría se miden en una escala micromolar (calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, ácido ascórbico, glucosa, ácido úrico y aminoácidos individuales) o incluso en una escala más pequeña (nanomolar: tiamina, cortisol; o picomolar: citoquinas). En la Figura 3 se muestran aproximaciones para las concentraciones de plasma sanguíneo correspondientes. Pocos constituyentes tienen concentraciones similares en el sudor y la sangre (por ej., K^+). Algunos solutos están relativamente diluidos en el sudor debido a la reabsorción en el conducto (Na^+ , Cl^- , bicarbonato) o limitaciones en el transporte a través o entre las células de la glándula ecrina (por ej., ácido ascórbico, glucosa, citocinas, cortisol, ácido úrico). Cuando los solutos aparecen en el sudor final en concentraciones más altas que las de la sangre, el soluto adicional podría derivarse de la piel (por ej., urea, amoniaco, aminoácidos, algunos minerales traza) o de las glándulas sudoríparas ecrinas (por ej., lactato, urea, amoniaco). La siguiente sección describirá los mecanismos fisiológicos y otros factores que determinan las concentraciones de constituyentes medidas en el sudor final.

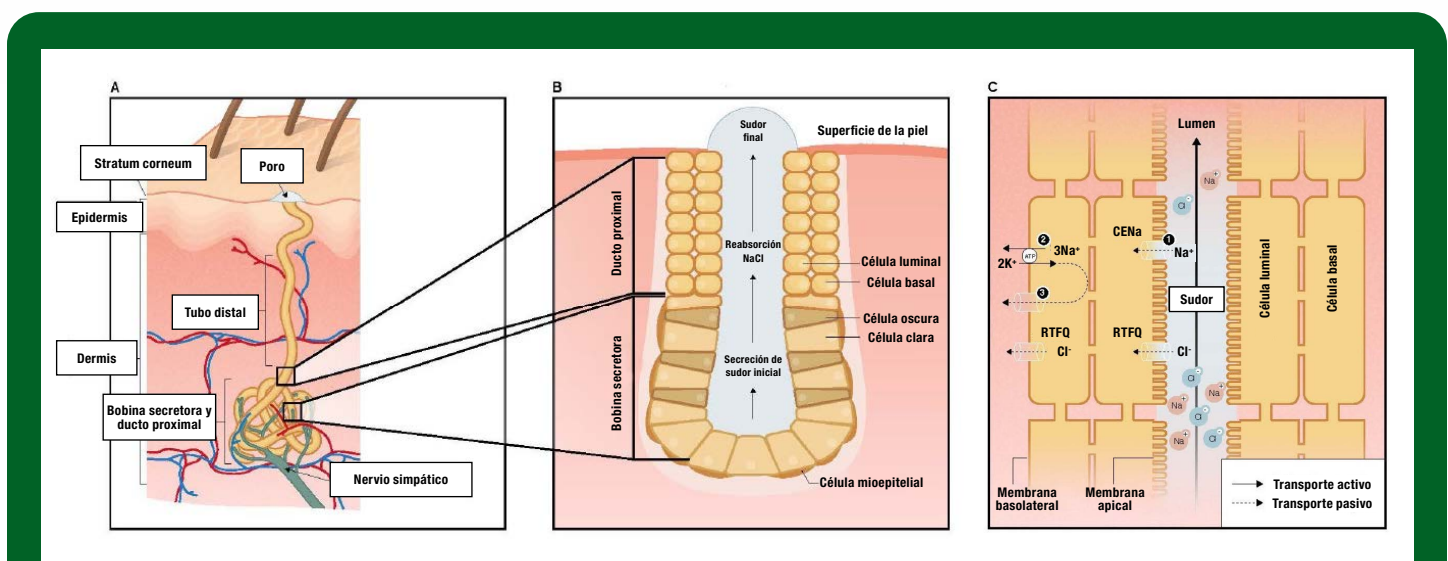
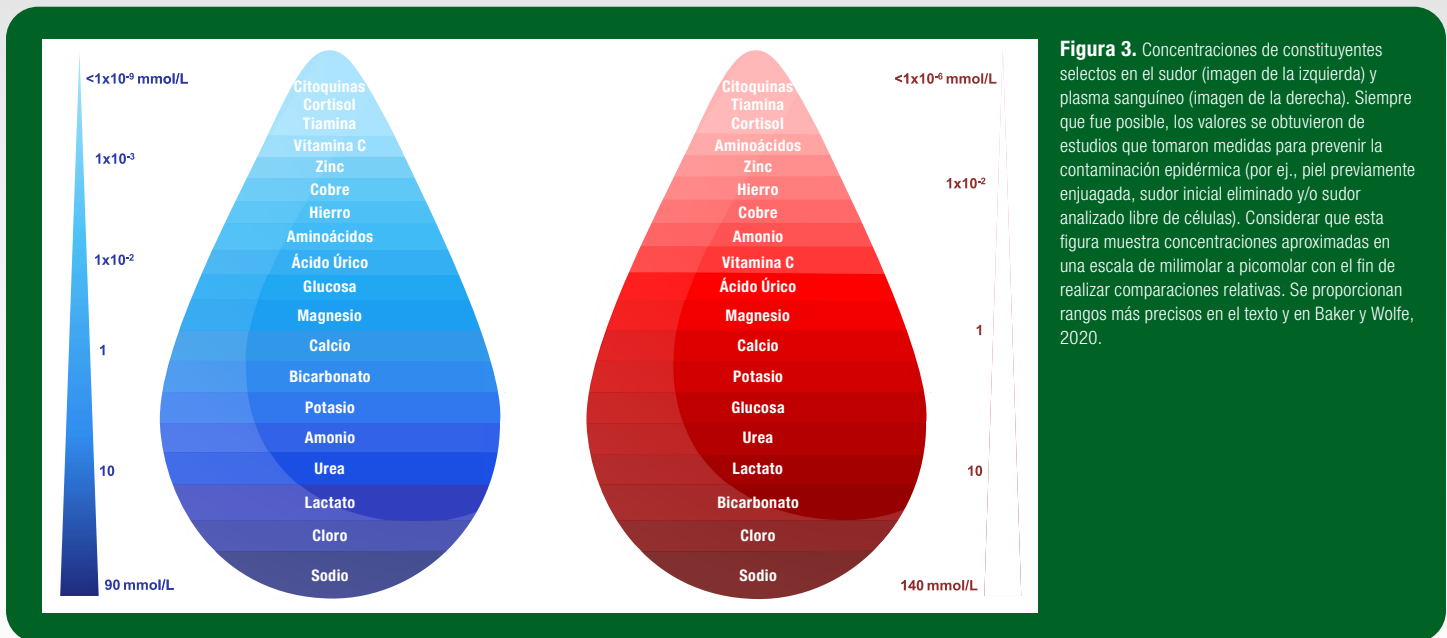


Figura 2. Ilustración de la estructura y ubicación de las glándulas sudoríparas ecrinas dentro de la piel (A), una vista de primer plano de la espiral y el conducto secretores (B) y los mecanismos de reabsorción de sodio y cloruro en el conducto (C). Na^+ , sodio; K^+ , potasio; Cl^- , cloruro; NaCl, cloruro de sodio; RTFQ, regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística; CENa, canal de sodio epitelial. Reproducido con autorización de Baker, 2019.



REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Sodio, cloro y potasio

Mecanismos. La concentración final de Na^+ y Cl^- en el sudor están determinadas por la tasa de reabsorción de iones en el conducto en relación con la tasa de secreción de iones en las células claras de la espiral secretora. El Na^+ , el Cl^- y el K^+ se secretan en la espiral secretora a través del modelo de cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$. La reabsorción de Na^+ y Cl^- en el conducto implica la entrada pasiva de Na^+ a través de los canales epiteliales de Na^+ (CENa) de las células luminales, seguido del transporte activo de Na^+ (a través de $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$) a través de las células basales del conducto ecrino (Sato, 1977). La reabsorción de Cl^- es en gran parte pasiva a través del movimiento entre los canales reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ) de las células luminales y basales (Figura 2). La actividad $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ y la abundancia de canales RTFQ juegan un papel importante en la determinación final de la $[\text{Na}^+]$ y $[\text{Cl}^-]$ en el sudor. La actividad de $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ está influida por el control hormonal de la aldosterona circulante (Sato y Dobson, 1970). La concentración de aldosterona plasmática en reposo (genómica) está determinada por la aclimatación al calor, la condición física y la dieta, mientras que los factores no genómicos (por ej., el ejercicio y la deshidratación) estimulan cambios agudos en la aldosterona circulante (Yoshida et al., 2006). La disponibilidad de RTFQ se reduce con defectos en los genes RTFQ (fibrosis quística) (Quinton, 1999) y hay evidencia de que las personas sanas con sudor salado también pueden exhibir una menor abundancia de canales RTFQ (Brown et al., 2011). La tasa de reabsorción de Na^+ y Cl^- también depende del flujo, de modo que existe una relación directa entre la tasa de sudoración y la $[\text{Na}^+]$ y $[\text{Cl}^-]$ finales en el sudor. A medida que aumenta la tasa de sudoración, la tasa de secreción de Na^+ y Cl^- en el sudor primario aumenta proporcionalmente más que la tasa de reabsorción de Na^+ y

Cl^- a lo largo del conducto y, por lo tanto, conduce a una mayor $[\text{Na}^+]$ y $[\text{Cl}^-]$ en el sudor final (Buono et al., 2008).

Evidencia como biomarcador. Debido a la multitud de factores que afectan las tasas de reabsorción ductal de Na^+ y Cl^- , las concentraciones de electrolitos en el sudor pueden variar considerablemente dentro de los atletas y entre ellos. Por lo tanto, se recomienda la prueba del sudor para determinar las tasas de sudoración individualizadas y las concentraciones de electrolitos en el sudor para que los atletas puedan seguir estrategias personalizadas de reposición de líquidos. Anteriormente se han descrito varios métodos válidos para medir el sudor, que van desde métodos de laboratorio hasta métodos de campo más prácticos (Baker SSE 161). La prueba de sudor tradicional ayuda a determinar el riesgo de que un atleta tenga pérdidas significativas de líquidos y electrolitos. Sin embargo, la utilidad de $[\text{Na}^+]$, $[\text{Cl}^-]$ y $[\text{K}^+]$ en el sudor como biomarcadores per se en aplicaciones deportivas es cuestionable. Esto se debe en parte a la falta de correlación entre $[\text{Na}^+]$, $[\text{Cl}^-]$ y $[\text{K}^+]$ en sangre y sudor (Klous, de Ruiter, et al., 2021). Aunque el sudor primario es isotónico con la sangre, la tasa de reabsorción de Na^+ y Cl^- en el conducto ecrino es independiente de las concentraciones plasmáticas de electrolitos. Por ejemplo, los aumentos agudos en la intensidad del ejercicio por sí solos pueden resultar en aumentos significativos en la $[\text{Na}^+]$ final del sudor (Buono et al., 2008) sin un cambio en la $[\text{Na}^+]$ plasmática (Klous, de Ruiter, et al., 2021). Además, los factores genómicos que afectan la aldosterona plasmática en reposo juegan un papel más importante en la determinación de la $[\text{Na}^+]$ final en el sudor que la $[\text{Na}^+]$ plasmática (McCubbin et al., 2019; Yoshida et al., 2006).

Se ha sugerido que las concentraciones de electrolitos en el sudor pueden usarse como un biomarcador para detectar la deshidratación. Sin embargo, como se discutió anteriormente, la $[\text{Na}^+]$ y $[\text{Cl}^-]$ del

sudor pueden variar sustancialmente y un cambio en el estado de hidratación es solo uno de los muchos factores que pueden jugar un pequeño papel en esta variabilidad. Se ha demostrado que la $[Na^+]$, $[Cl^-]$ y $[K^+]$ en el sudor aumentan (Morgan et al., 2004), disminuyen (Armstrong et al., 1985) o no cambian (Walsh et al., 1994) en respuesta a la deshidratación durante el ejercicio y/o estrés por calor. Además, los estudios han demostrado cambios significativos en $[Na^+]$, $[Cl^-]$ y/o $[K^+]$ en el sudor en respuesta a variaciones en la intensidad del ejercicio (Baker et al., 2019), el entorno (Dziedzic et al., 2014), o la dieta (McCubbin et al., 2019) a pesar de los cambios limitados en el estado de hidratación durante el ejercicio. En conjunto, mientras que la prueba del sudor es útil para cuantificar las pérdidas de NaCl durante el ejercicio, las concentraciones de electrolitos en el sudor no son biomarcadores válidos del estado de hidratación (es decir, el equilibrio de líquidos) per se.

Minerales traza y vitaminas

Mecanismos. Pocos estudios han investigado los mecanismos de secreción del sudor para micronutrientes que no sean Na^+ , Cl^- y K^+ . Además, la medición de ciertos minerales en el sudor a menudo se confunde con la contaminación de la superficie de la piel, ya que las concentraciones de calcio (Ca^{2+}), hierro (Fe^{2+}), magnesio (Mg^{2+}) y zinc (Zn^{2+}) en el sudor rico en células son ≥ 2 veces más altas que las de sudor pobre en células (Baker & Wolfe, 2020). Los estudios que han tomado medidas para recolectar sudor pobre en células sugieren que las concentraciones finales de oligoelementos y vitaminas en el sudor son similares o menores que las concentraciones en plasma sanguíneo (Figura 3). La secreción de algunos elementos en el sudor primario está influenciada por la forma en que las fracciones de minerales unidos frente a las libres cruzan la membrana de bicapa lipídica de las células claras en la espiral secretora de la glándula eccrina. Los iones cargados, como el Ca^{2+} y el Mg^{2+} libres, son hidrofílicos pero pequeños, por lo que pueden secretarse fácilmente a través de una ruta paracelular. Por el contrario, las fracciones de estos elementos unidas a proteínas pueden no estar tan fácilmente disponibles para la secreción o pueden ocurrir a un ritmo más lento. Esto puede explicar por qué las $[Ca^{2+}]$ y $[Mg^{2+}]$ del sudor pobre en células son más similares a las concentraciones ionizadas de $[Ca^{2+}]$ y $[Mg^{2+}]$ del plasma total (Gibinski et al., 1974). Las vitaminas ácido ascórbico y tiamina son moléculas polares grandes y, por lo tanto, pueden ingresar a la espiral secretora a través de una ruta paracelular, pero se necesita más investigación para aclarar los mecanismos de secreción.

Evidencia como biomarcador. Existe interés en el potencial de los sensores de sudor portátiles para la medición no invasiva del estado de los micronutrientes para una nutrición personalizada, lo que podría ser útil para detectar deficiencias/insuficiencias nutricionales y apoyar el cambio de la conducta alimentaria. Sin embargo, pocos estudios bien controlados y con un poder estadístico adecuado han comparado las concentraciones de oligoelementos y vitaminas en el sudor con las de la sangre (Mickelsen & Keys, 1943; Vellar, 1968; Zhao et al., 2021). Curiosamente, la única correlación significativa informada para

los minerales traza fue entre el sudor libre de células $[Fe^{2+}]$ y el suero $[Fe^{2+}]$, aunque el coeficiente de correlación fue pequeño ($r=0.37$) (Vellar 1968a). Algunos han encontrado un cambio significativo en la $[Fe^{2+}]$ y $[Zn^{2+}]$ en el sudor asociado con la ingesta dietética (Milne et al., 1983; Prasad et al., 1963), pero estos estudios incluyeron poblaciones de pacientes con deficiencias minerales conocidas o involucraron intervenciones controladas diseñadas para agotar y posteriormente reponer las reservas de minerales de sujetos sanos. No está claro si las pruebas de sudor serían lo suficientemente sensibles para detectar fluctuaciones más pequeñas en los niveles de micronutrientes. Los datos preliminares recopilados con nuevos biosensores portátiles sugieren que las concentraciones de ácido ascórbico, Zn^{2+} , Ca^{2+} y Fe^{2+} en el sudor aumentan después de la suplementación oral en individuos sanos (Kim et al., 2022; Zhao et al., 2021). Sin embargo, los resultados sugieren una tendencia general de aumento de las concentraciones en lugar de una relación lineal con la ingesta (Kim et al., 2022). La administración oral de ácido ascórbico, Zn^{2+} , Ca^{2+} y Fe^{2+} produce grandes picos iniciales en las concentraciones de sudor (1-2 horas después de la ingesta), seguidas de disminuciones graduales en las concentraciones de sudor (Kim et al., 2022; Zhao et al., 2021). Se necesitan más investigaciones para determinar la utilidad del sudor como biomarcador del estado de las vitaminas y los minerales traza.

Metabolitos

Mecanismos. La secreción de sudor y la reabsorción de Na^+ son procesos activos y la vía principal de producción de energía para la función de las glándulas sudoríparas es la fosforilación oxidativa de la glucosa y el glucógeno plasmáticos (Sato, 1977; Sato & Dobson, 1973). Por lo tanto, los subproductos del metabolismo de las glándulas sudoríparas pueden tener un impacto en la composición final del sudor. Por ejemplo, existe acuerdo general en que al menos parte del lactato en el sudor se origina en la producción de lactato por la glándula eccrina. Posteriormente, el lactato puede transportarse fuera de las células a través de proteínas de transporte de monocarboxilato (Baker & Wolfe, 2020). La concentración de lactato en el sudor (5-40 mmol/L) normalmente supera la del lactato en sangre (0.5-2 mmol/L en reposo, hasta 15-25 mmol/L durante el ejercicio), especialmente al inicio de la sudoración inicial o cuando las tasas de flujo están bajas. La concentración de lactato en el sudor disminuye a medida que aumenta la tasa de sudoración, posiblemente debido a la dilución (Buono et al., 2010).

Si bien la glucosa está presente en el sudor, los mecanismos exactos de secreción no están claros. En la mayoría de los estudios se sugiere que la glucosa en sangre es la principal fuente de glucosa en el sudor. Sin embargo, las concentraciones de glucosa en el sudor son 100 veces más bajas que en la sangre (Boysen et al., 1984), probablemente porque su gran tamaño y polaridad limitan el paso de la glucosa a la luz de la glándula eccrina. Por ejemplo, algo de secreción de glucosa puede ocurrir paracelularmente, pero las uniones estrechas limitan el transporte de moléculas grandes. El movimiento transcelular de glucosa en el sudor puede ocurrir a través de transportadores

de glucosa (GLUT2 y transportadores de glucosa dependientes de sodio SGLT3 y SGLT4) (Baker & Wolfe, 2020), pero se necesita más investigación para dilucidar los mecanismos.

Se han encontrado hasta 26 aminoácidos diferentes en el sudor de la superficie de la piel, pero las concentraciones pueden ser ≥ 3 veces las de la sangre (Dunstan et al., 2016). Parte del contenido de aminoácidos del sudor puede originarse en el plasma, con transferencia a la espiral secretora influenciada por el peso molecular, la polaridad o la unión del enlace, entre otros factores (Baker & Wolfe, 2020; Gitlitz et al., 1974). La fuente no plasmática de aminoácidos en el sudor son probablemente los factores humectantes naturales de la piel (FHN) y las proteínas epidérmicas (Mark & Harding, 2013). En apoyo de esto, en varios estudios se ha informado una disminución en la concentración de aminoácidos en el sudor a medida que aumenta la duración del ejercicio o la tasa de sudoración, lo que sugiere un posible enjuague de los FHN de la piel o una dilución de la concentración de aminoácidos que ocurre con mayores volúmenes de sudor (Dunstan et al., 2016; Gitlitz et al., 1974).

El bicarbonato está presente en la mayoría de los fluidos corporales y juega un papel importante en el equilibrio ácido-base. Los mecanismos secretores no están claros, pero pueden involucrar canales de bicarbonato/ Cl^- (Best2) en las células oscuras e intercambiadores de bicarbonato/ Cl^- en las células luminales de la espiral secretora (Cui & Schlessinger, 2015; Quinton & Reddy, 1989). El bicarbonato en el sudor (0.5-5 mmol/L) es más bajo que las concentraciones en la sangre (22-29 mmol/L). Esto se debe a que el bicarbonato se reabsorbe en el conducto ecrino, posiblemente a través de RTFQ combinado con la secreción de H^+ y los intercambiadores de bicarbonato/ Cl^- en las células luminales, lo que también conduce a la acidificación del sudor final (Choi et al., 2001). Como tal, la tasa de secreción y reabsorción de bicarbonato en la glándula ecrina determina el pH del sudor final. Además, al igual que el Na^+ y el Cl^- , la reabsorción de bicarbonato está inversamente relacionada con la tasa de sudoración. Por lo tanto, tasas de flujo de sudor más bajas están asociadas con una concentración de bicarbonato más baja y un pH más bajo del sudor final (Kaiser et al., 1974).

Evidencia como biomarcador. Existe un interés significativo en el lactato del sudor y otros metabolitos en el sudor como una alternativa más práctica y no invasiva al muestreo de sangre. Por ejemplo, la concentración de lactato en plasma a menudo se usa como un biomarcador para ayudar a determinar el umbral anaeróbico, que se usa como una métrica importante para monitorear el estado de entrenamiento y diseñar regímenes de entrenamiento para el rendimiento deportivo. Sin embargo, actualmente hay poca o ninguna evidencia de una correlación entre el sudor y los metabolitos sanguíneos, incluidos el lactato, la glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato, en individuos sanos en reposo o durante el ejercicio (Baker & Wolfe, 2020; Buono et al., 2010; Klous, de Ruiter, et al., 2021). Por ejemplo, un aumento en la concentración de lactato en sangre durante el ejercicio se ha asociado con una disminución

(Ament et al., 1997; Klous, de Ruiter, et al., 2021) o ningún cambio (Alvear-Ordenes et al., 2005; Green et al., 2000) en la concentración de lactato en sudor correspondiente.

No se reportaron resultados de correlación en algunos estudios, pero se apreciaron cambios en la concentración de metabolitos en el sudor después de la manipulación de las concentraciones en sangre a través de la ingesta de sustratos. La concentración de bicarbonato en el sudor inducido por el ejercicio no difirió después de la ingesta de bicarbonato de sodio en comparación con el placebo, pero el pH del sudor fue significativamente mayor en la prueba de ingesta de bicarbonato de sodio (Patterson et al., 2002). Se observaron aumentos significativos en las concentraciones de glucosa en el sudor en respuesta a la infusión e ingesta de un bolo de glucosa, lo que provocó un aumento de la glucosa en sangre de 60 a 360 mg/dl (Boysen et al., 1984). Sin embargo, no está claro si los cambios más pequeños en la glucosa en sangre provocarían cambios concomitantes medibles en la glucosa en el sudor.

La falta de correlación entre las concentraciones de metabolitos en el sudor y en la sangre quizás no sea sorprendente dados los efectos conocidos de la reabsorción en el conducto (bicarbonato), las limitaciones en el transporte (glucosa) y otros factores (aminoácidos derivados de la piel o lactato derivado de las glándulas) discutidos previamente. Si bien algunos datos preliminares recopilados con nuevos dispositivos portátiles han informado correlaciones significativas entre el sudor y la sangre para glucosa y lactato, la interpretación de los resultados es difícil debido en parte a problemas metodológicos, tamaño de muestra pequeño o análisis e informe de resultados poco claros o incompletos (para más información consultar Baker & Wolfe, 2020). Se ha sugerido que la incorporación de algoritmos para calibrar las diferencias individuales y tener en cuenta el lapso de tiempo entre sangre y sudor, entre otros factores, puede ayudar a mejorar las correlaciones. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para respaldar estas hipótesis. Hasta entonces, la utilidad del análisis del sudor como sustituto para el control de metabolitos en sangre sigue siendo cuestionable.

Residuos nitrogenados

Mecanismos. Los desechos nitrogenados como la urea, el ácido úrico y el amoníaco son productos finales del metabolismo del nitrógeno en el hígado. La eliminación de desechos nitrogenados es fundamental para el funcionamiento adecuado del cuerpo y se produce principalmente a través de la micción. El principal compuesto formado por la oxidación de proteínas es la urea, que es una pequeña molécula polar que atraviesa fácilmente la pared glandular y la membrana celular (Komives et al., 1966). Las concentraciones de urea en el sudor notificadas (4-12 mmol/L) suelen ser más altas que las del plasma (2.5-7 mmol/L), lo que sugiere posibles contribuciones de fuentes no plasmáticas. Se ha hecho la hipótesis de que el aumento de urea en el sudor se origina a partir de la urea en la epidermis (Brusilow, 1967) o la producción de urea que surge de la división de la arginina en ornitina y urea a través de la actividad de la arginasa en la glándula

ecrina o la piel (Sato et al., 1989). De hecho, en la investigación se ha demostrado que la proporción de urea entre el sudor y la sangre disminuye hasta casi la unidad después de una sudoración profusa, que se cree que elimina metabolitos como la urea que se originan en la piel y las glándulas mismas (Komives et al., 1966). La evidencia reciente de la expresión del transportador de urea (subtipos UT-A1 y UT-B1) en la espiral secretora y el conducto de la glándula ecrina sugiere que también puede haber un mecanismo activo de excreción de urea a través del sudor, lo que posiblemente explique el aumento de la urea en el sudor en la etapa terminal de la enfermedad renal (Xie et al., 2017). El ácido úrico es un subproducto del metabolismo de las purinas, que está relacionado con la renovación y degradación del trifosfato de adenosina (ATP) durante el ejercicio. Si bien el ácido úrico aparece en el sudor, se desconocen los mecanismos de secreción hacia la glándula ecrina. Los estudios han demostrado que las concentraciones de ácido úrico en el sudor son aproximadamente 10 veces más bajas que las de la sangre (Huang et al., 2002; Yang et al., 2020). Esto posiblemente se deba al transporte limitado a través de las membranas celulares debido al gran tamaño molecular del ácido úrico.

El amoníaco es un desecho que se forma principalmente a través de bacterias en los intestinos durante la digestión de proteínas y se utiliza como sustrato en el ciclo de la urea. Al igual que la urea, el amoníaco es una molécula polar pequeña y su secreción puede ocurrir por difusión pasiva mediante transporte transcelular o paracelular. Además, el amoníaco se encuentra normalmente en concentraciones más altas en el sudor (1-8 mmol/L) que en la sangre (0.01-0.03 mmol/L). Si bien los mecanismos subyacentes exactos para las concentraciones elevadas no están claros, se ha sugerido que el sudor final podría verse afectado por la producción de amoníaco dentro de la glándula ecrina a través de la descomposición de la urea y/o la formación de amoníaco en la piel (Brusilow & Gordes, 1968; Nose et al., 2005), así como el amoníaco plasmático (Czarnowski et al., 1992).

Evidencia como biomarcador. La concentración de amoníaco en sangre aumenta con el esfuerzo físico; la actividad muscular y las elevaciones de urea están asociadas con el catabolismo de proteínas. Por lo tanto, se cree que el amoníaco y la urea del sudor pueden ser marcadores útiles del estrés metabólico relacionado con el ejercicio. Se ha demostrado que la concentración de amoníaco en el sudor inducida farmacológicamente aumenta, junto con concentraciones elevadas de amoníaco en sangre, después de la ingesta oral de cloruro de amonio (Czarnowski et al., 1992). Sin embargo, en un estudio durante el ejercicio, el aumento de la concentración de amoníaco en la sangre como resultado de mayores tasas de trabajo condujo a una disminución significativa en la concentración de amoníaco en el sudor (Ament et al., 1997). Además, la evidencia de una correlación entre el sudor y las concentraciones de amoníaco, urea o ácido úrico en sangre es limitada (Yang et al., 2020), especialmente en un contexto relevante para atletas sanos (Huang et al., 2002; Klous, de Ruiter, et al., 2021). Un estudio encontró correlaciones significativas entre

el sudor y la sangre al hacer ejercicio (partido de rugby) y baños de sauna (antes y después del partido) para estimular la sudoración, pero las concentraciones de amoníaco y urea en el sudor solo representaron el 7% y el 45% de la variación en las concentraciones en sangre respectivas (Alvear-Ordenes et al., 2005). Se necesitan más estudios de correlación bien controlados en un contexto deportivo.

Se ha sugerido que la sudoración térmica puede servir como una vía útil para excretar ácido úrico y urea en momentos de mayor producción y concentraciones séricas elevadas. Las concentraciones de ácido úrico en el sudor han sido más altas en pacientes con gota que en sujetos sanos (Yang et al., 2020). Sin embargo, las pérdidas totales de ácido úrico por el sudor en sujetos sanos, incluso después del ejercicio prolongado y el estrés por calor, son muy bajas (<5-10%) en comparación con la cantidad que normalmente se excreta a través de la micción (Huang et al., 2002).

Estrés y marcadores inmunes

Mecanismos. El cortisol actúa como la principal hormona glucocorticoide producida por la corteza suprarrenal y se libera en respuesta a estímulos psicológicos y fisiológicos. Aproximadamente el 90% de la hormona endógena se une a los transportadores, mientras que el 5-10% restante es cortisol libre. Se cree que el cortisol no unido se difunde fácilmente en las células debido a su membrana celular rica en lípidos. Por lo tanto, se deduce que la difusión pasiva es probablemente el mecanismo por el cual se secreta cortisol libre en la glándula ecrina. Esto también puede explicar por qué la concentración de cortisol en el sudor es ~100 veces menor que la de la sangre, ya que las fracciones unidas de cortisol no se secretan tan fácilmente como el cortisol libre (Jenkins et al., 1969).

Las citoquinas tienen efectos pleiotrópicos cruciales para la señalización celular endocrina, autocrina y paracrina relacionada con la inflamación, la respuesta inmune y la infección. Su gran peso molecular parecería impedir la secreción en el sudor ecrino; sin embargo, varios estudios han detectado interleucina (IL)-1 α o IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-31, factor de necrosis tumoral (TNF)- α y factor de crecimiento transformante (TGF)- β en sudor (Didierjean et al., 1990; Marques-Deak et al., 2006; Sato & Sato, 1994). Es posible que las citoquinas del sudor se deriven, al menos parcialmente, de las reservas circulantes, ya que algunos estudios no han encontrado diferencias estadísticas entre las concentraciones de sudor y plasma en reposo (Marques-Deak et al., 2006). Sin embargo, parece que las citoquinas también pueden originarse en la propia glándula sudorípara, ya que las citoquinas se expresan de forma innata en las glándulas ecrinas. Por ejemplo, se ha demostrado que la glándula ecrina expresa la actividad inmunohistoquímica de varias citoquinas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-31, TGF- β y TNF- α), así como la codificación de ARNm de estudios de hibridación in situ (IL-1 α , IL-1 β , IL-8, TNF- α) (Baker & Wolfe, 2020). Además, concentraciones elevadas de citoquinas en el sudor durante el ejercicio y el estrés térmico (Didierjean et al., 1990; Sato & Sato, 1994) indicaría la secreción de citoquinas inducida por el estrés en lugar de su origen en la sangre. No obstante, se

necesita más investigación para aclarar los mecanismos potenciales del transporte de citoquinas desde el plasma, así como la producción por parte de las glándulas ecrinas.

Evidencia como biomarcador. Al igual que el cortisol salival, existe interés en utilizar el cortisol en el sudor como biomarcador no invasivo para monitorear el estrés y los trastornos relacionados con el ritmo circadiano para ayudar a prevenir enfermedades o acelerar la recuperación. El cortisol en el sudor sigue un patrón diurno (Kim et al., 2020) y se ha demostrado que las concentraciones son similares a las concentraciones de cortisol en la saliva (Russell et al., 2014; Torrente-Rodríguez et al., 2020). Sin embargo, solo un estudio ha comparado las concentraciones de cortisol en el sudor versus la sangre. En un estudio piloto, se utilizó un dispositivo portátil para medir el cortisol en el sudor durante el ejercicio y una prueba de presión en frío diseñada para inducir el estrés físico. Cuando se agruparon todos los datos (8 sujetos, 4 puntos de datos cada uno) hubo una correlación significativa entre las concentraciones de cortisol en sudor y suero ($r=0.87$) y sudor y saliva ($r=0.78$) (Torrente-Rodríguez et al., 2020). Sin embargo, se necesita más investigación para determinar la utilidad del cortisol en el sudor como biomarcador en aplicaciones deportivas.

Existe interés en el potencial de las citoquinas del sudor para servir como biomarcadores no invasivos para monitorear la función del sistema inmunológico o la inflamación local de la piel. Se ha demostrado que las concentraciones de citoquinas de muestras recolectadas durante la sudoración pasiva (insensible) son más altas en pacientes con trastorno depresivo mayor (Cizza et al., 2008) y síntomas de influenza/resfriado (Jagannath et al., 2021) en comparación con controles sanos. Además, en dos estudios del mismo laboratorio (Cizza et al., 2008; Marques-Deak et al., 2006) se han informado correlaciones significativas entre las concentraciones de citoquinas (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, TGF- β) medido en sudor insensible (recolectado durante un período de 24 h) y muestras de plasma (recolectado hacia el final del período de recolección de sudor). Sin embargo, se necesitan más investigaciones para corroborar estos hallazgos y determinar la utilidad de las citoquinas del sudor como biomarcadores en la salud y el bienestar de los atletas.

RETOS

Debido a que el líquido extracelular es el fluido precursor del sudor primario, se deduce que muchos componentes del plasma sanguíneo también se encuentran en el sudor final. Sin embargo, hay otros factores que dictan las concentraciones de soluto del sudor final recolectado de la superficie de la piel, que generalmente se clasifican en una de tres categorías: fuentes no plasmáticas, factores metodológicos e intra/interindividuales. Como se discutió anteriormente, algunas sustancias no se originan a partir del sudor precursor (es decir, líquido/plasma extracelular), sino que ingresan a la glándula sudorípara debido a la producción de la glándula ecrina o aparecen en el sudor final en la superficie de la piel a través del contacto con los queratinocitos. Estas fuentes no plasmáticas de contenido de sudor se ilustran en la Figura 4.

Los factores metodológicos que influyen en la tasa de flujo y la composición del sudor incluyen el modo de estimulación, el tipo de sistema de recolección y la región de recolección (Figura 4). Si bien muchos estudios de sensores portátiles recolectan sudor durante la sudoración activa (es decir, el ejercicio), como se mencionó anteriormente, también hay interés en el monitoreo de biomarcadores de sudor durante el descanso/recuperación. Por lo tanto, algunos dispositivos portátiles están diseñados para recolectar volúmenes de microlitros de líquido durante la sudoración pasiva; ya sea pérdidas insensibles crónicas o estimulación aguda a través de un agente colinérgico integrado (por ej., carbacol, pilocarpina, etc.). Sin embargo, las tasas de sudoración durante el ejercicio pueden ser de 2 a 3 veces más altas que las de la sudoración pasiva. El método de estimulación del sudor también puede afectar las concentraciones de electrolitos, oligoelementos y metabolitos del sudor. Por ejemplo, las concentraciones de metabolitos en el sudor suelen ser más altas con la sudoración activa frente a la pasiva, pero la interpretación de estos resultados es difícil ya que los datos se confunden por las diferencias en las tasas de sudoración y otras limitaciones del estudio (para más información, consulte Baker & Wolfe, 2020).

Los estudios de sensores han empleado una amplia gama de enfoques para recolectar el sudor, incluidos parches adhesivos, tatuajes temporales, muñequeras, sensores en las yemas de los dedos, almohadillas nasales en anteojos y textiles. Se desconoce cómo el dispositivo/material en sí podría influir en la tasa de flujo del sudor y la composición del sudor al crear un microclima localizado en la superficie de la piel cubierta. Los estudios sugieren que el efecto de las técnicas de recolección estándar en el microclima de la piel varía según la duración de la aplicación y la temperatura ambiente. Es más probable que la temperatura de la piel se eleve (en comparación con la piel no cubierta) cuando los parches absorbentes se usan durante más tiempo (por ej., 60 min) o en ambientes templados (Klous, Folkerts, et al., 2021). Se esperaría que una temperatura más alta de la piel resultara en una tasa de sudoración elevada. Por el contrario, la humedad elevada de la piel por el uso de una cubierta oclusiva durante un período prolongado de tiempo puede provocar hidromeiosis, una condición que provoca una disminución gradual de la tasa de sudoración (Collins & Weiner, 1962). Finalmente, es bien sabido que existen diferencias regionales significativas en la distribución y composición del sudor. Los estudios han informado diferencias de ~3 a 6 veces en la tasa de sudoración y diferencias de ~2 a 4 veces en las concentraciones de electrolitos, minerales traza, lactato, aminoácidos y bicarbonato en todo el cuerpo (Baker & Wolfe, 2020).

Los factores interindividuales, como el estado de aclimatación al calor, la dieta, la enfermedad, la medicación, los tatuajes, el sexo, la edad/maduración, entre otros, pueden tener efectos adicionales en las concentraciones de solutos en el sudor que podrían confundir la interpretación de los resultados según el biomarcador y la aplicación de interés. Sin embargo, el impacto de estos factores se desconoce en gran medida para la mayoría de los constituyentes, con quizás la

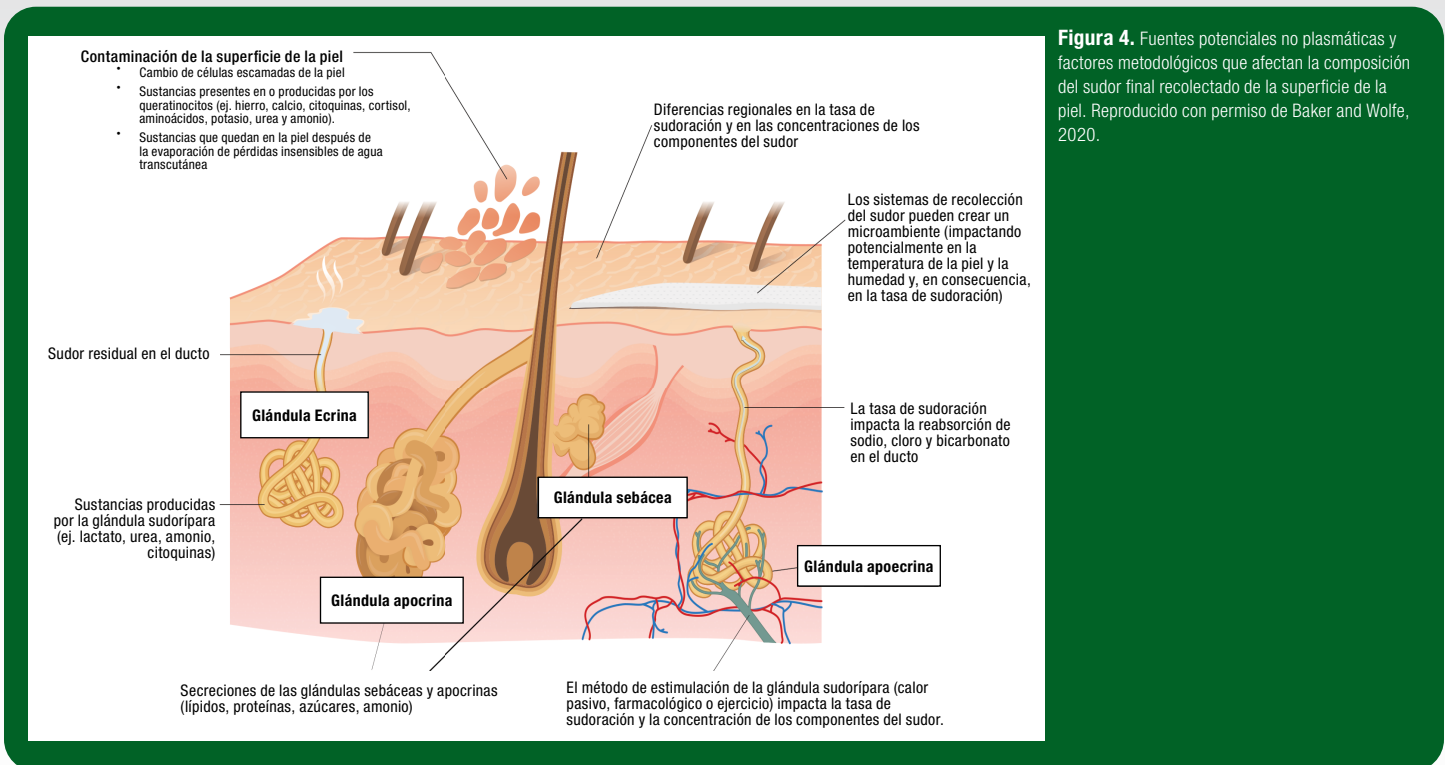


Figura 4. Fuentes potenciales no plasmáticas y factores metodológicos que afectan la composición del sudor final recolectado de la superficie de la piel. Reproducido con permiso de Baker and Wolfe, 2020.

excepción de Na^+ y Cl^- , como se discutió anteriormente. También es importante tener en cuenta que es probable que los cambios en la intensidad del ejercicio o las condiciones ambientales que provocan cambios en la tasa de sudoración afecten la composición final del sudor (particularmente Na^+ , Cl^- , lactato, urea y bicarbonato) (Baker & Wolfe, 2020). Finalmente, existe un alto grado de variabilidad interindividual para muchos biomarcadores discutidos, incluso cuando se miden en la sangre (por ej., cortisol). Por lo tanto, es posible que también sea necesario considerar las medidas de referencia y las consideraciones sobre el tiempo transcurrido desde la circulación hasta el sudor para la interpretación de los resultados.

CONCLUSIÓN

A pesar de los avances tecnológicos recientes en dispositivos portátiles y el interés considerable en usar el sudor como una alternativa no invasiva a la sangre, la aplicación del diagnóstico del sudor en las ciencias del deporte ha sido limitada hasta la fecha. Esto se debe, al menos en parte, a que la interferencia en la medición de la composición del sudor y su independencia de las concentraciones en la sangre pueden dificultar saber si interpretar los cambios en la concentración de los constituyentes del sudor como fisiológicamente significativos. La utilidad del sudor como biomarcador puede depender de la precisión requerida para la aplicación deseada; por ejemplo, detectar grandes diferencias en el estado de los nutrientes a través del sudor puede ser más factible que pequeños cambios en tiempo real en las concentraciones de metabolitos en sangre. Además, aún existen desafíos técnicos clave en el campo de la detección de

sudor portátil, como el manejo de una amplia gama de condiciones de flujo, sensibilidad analítica, miniaturización y requisitos de energía/memoria para un funcionamiento continuo. Los estudios futuros deben abordar importantes lagunas en la bibliografía y considerar factores metodológicos clave para aclarar la utilidad potencial del sudor como indicador de la sangre y/o como biomarcador del estado fisiológico/nutricional.

APLICACIONES PRÁCTICAS

- La medición de las concentraciones de electrolitos en el sudor es útil para cuantificar las pérdidas de NaCl como consecuencia de la sudoración durante el ejercicio, pero no como un biomarcador para la evaluación en tiempo real del estado de hidratación (es decir, el equilibrio de líquidos) per se.
- Las concentraciones de oligoelementos y vitaminas en el sudor generalmente aumentan después de la administración oral, pero existen pocos estudios bien controlados que comparen el sudor con la sangre.
- Hay poca o ninguna evidencia de una correlación entre el sudor y los metabolitos de la sangre, los desechos nitrogenados o el estrés y los marcadores inmunológicos, especialmente en individuos sanos en reposo o durante el ejercicio.
- Algunos datos preliminares recopilados con nuevos dispositivos portátiles han reportado correlaciones significativas entre el sudor y la sangre para la glucosa y el lactato después de incorporar algoritmos para calibrar las diferencias individuales y tener en cuenta los desfases de tiempo entre la sangre y el sudor.

Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para corroborar estos hallazgos.

- Las concentraciones de los constituyentes del sudor son, al menos parcialmente, independientes de las concentraciones sanguíneas debido a la reabsorción ductal (Na^+ , Cl^- , bicarbonato) o producción por las glándulas ecrinas (por ej., lactato, urea, amoníaco, citoquinas) o la piel (por ej., urea, amoníaco, aminoácidos, Ca^{2+} , Fe^{2+}).
- En investigaciones futuras, es importante utilizar métodos de estimulación del sudor que sean adecuados para la interrogante a responder y la aplicación de los datos (por ej., local o de cuerpo entero, farmacológico o térmico, reposo de 24 horas frente a ejercicio agudo).

Los autores son empleados del Gatorade Sports Science Institute, una división de PepsiCo R&D. Las opiniones expresadas pertenecen a los autores y no reflejan necesariamente la posición o política de PepsiCo, Inc.

REFERENCIAS

- Alvear-Ordenes, I., Garcia-Lopez, D., De Paz, J. A., & Gonzalez-Gallego, J. (2005). Sweat lactate, ammonia, and urea in rugby players. *Int J Sports Med*, 26(8), 632-637.
- Ament, W., Huizenga, J. R., Mook, G. A., Gips, C. H., & Verkerke, G. J. (1997). Lactate and ammonia concentration in blood and sweat during incremental cycle ergometer exercise. *Int J Sports Med*, 18(1), 35-39.
- Armstrong, L. E., Hubbard, R. W., Szlyk, P. C., Matthew, W. T., & Sils, I. V. (1985). Voluntary dehydration and electrolyte losses during prolonged exercise in the heat. *Aviat Space Environ Med*, 56(8), 765-770.
- Baker, L. B., De Chavez, P. J. D., Ungaro, C. T., Sopena, B. C., Nuccio, R. P., Reimel, A. J., & Barnes, K. A. (2019). Exercise intensity effects on total sweat electrolyte losses and regional vs. whole-body sweat [Na^+], [Cl^-], and [K^+]. *Eur J Appl Physiol*, 119(2), 361-375.
- Baker, L. B., & Wolfe, A. S. (2020). Physiological mechanisms determining eccrine sweat composition. *Eur J Appl Physiol*, 120(4), 719-752.
- Barnes, K. A., Anderson, M. L., Stofan, J. R., Dalrymple, K. J., Reimel, A. J., Roberts, T. J., Randell, R. K., Ungaro, C. T., & Baker, L. B. (2019). Normative data for sweating rate, sweat sodium concentration, and sweat sodium loss in athletes: An update and analysis by sport. *J Sports Sci*, 37(20), 2356-2366.
- Boysen, T. C., Yanagawa, S., Sato, F., & Sato, K. (1984). A modified anaerobic method of sweat collection [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Appl Physiol*, 56(5), 1302-1307.
- Brown, M. B., Haack, K. K., Pollack, B. P., Millard-Stafford, M., & McCarty, N. A. (2011). Low abundance of sweat duct Cl^- channel CFTR in both healthy and cystic fibrosis athletes with exceptionally salty sweat during exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 300(3), R605-615.
- Brusilow, S. W. (1967). Evidence for a non-plasma source of urea in sweat. *Nature*, 214(5087), 506.
- Brusilow, S. W., & Gordes, E. H. (1968). Ammonia secretion in sweat. *Am J Physiol*, 214(3), 513-517.
- Buono, M. J., Claros, R., Deboer, T., & Wong, J. (2008). Na^+ secretion rate increases proportionally more than the Na^+ reabsorption rate with increases in sweat rate. *J Appl Physiol* (1985), 105(4), 1044-1048.
- Buono, M. J., Lee, N. V., & Miller, P. W. (2010). The relationship between exercise intensity and the sweat lactate excretion rate. *J Physiol Sci*, 60(2), 103-107.
- Cage, G. W., & Dobson, R. L. (1965). Sodium Secretion and Reabsorption in the Human Eccrine Sweat Gland. *J Clin Invest*, 44, 1270-1276.
- Choi, J. Y., Muallem, D., Kiselyov, K., Lee, M. G., Thomas, P. J., & Muallem, S. (2001). Aberrant CFTR-dependent HCO_3^- transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature*, 410(6824), 94-97.
- Cizza, G., Marques, A. H., Eskandari, F., Christie, I. C., Torvik, S., Silverman, M. N., Phillips, T. M., Sternberg, E. M., & Group, P. S. (2008). Elevated neuroimmune biomarkers in sweat patches and plasma of premenopausal women with major depressive disorder in remission: the POWER study. *Biol Psychiatry*, 64(10), 907-911.
- Collins, K. J., & Weiner, J. S. (1962). Observations on arm-bag suppression of sweating and its relationship to thermal sweat-gland 'fatigue'. *J Physiol*, 161, 538-556.
- Costill, D. L. (1977). Sweating: its composition and effects on body fluids. *Ann N Y Acad Sci*, 301, 160-174.
- Cui, C. Y., & Schlessinger, D. (2015). Eccrine sweat gland development and sweat secretion. *Exp Dermatol*, 24(9), 644-650.
- Czarnowski, D., Gorski, J., Jozwiuk, J., & Boron-Kaczmarek, A. (1992). Plasma ammonia is the principal source of ammonia in sweat. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 65(2), 135-137.
- Di Sant'Agnese, P. A., Darling, R. C., Perera, G. A., & Shea, E. (1953). Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*, 12(5), 549-563.
- Didierjean, L., Gruaz, D., Frobert, Y., Grassi, J., Dayer, J. M., & Saurat, J. H. (1990). Biologically active interleukin 1 in human eccrine sweat: site-dependent variations in alpha/beta ratios and stress-induced increased excretion. *Cytokine*, 2(6), 438-446.
- Dunstan, R. H., Sparkes, D. L., Dascombe, B. J., Macdonald, M. M., Evans, C. A., Stevens, C. J., Crompton, M. J., Gottfries, J., Franks, J., Murphy, G., Wood, R., & Roberts, T. K. (2016). Sweat Facilitated Amino Acid Losses in Male Athletes during Exercise at 32-34 degrees C. *PLoS One*, 11(12), e0167844.
- Dziedzic, C. E., Ross, M. L., Slater, G. J., & Burke, L. M. (2014). Variability of Measurements of Sweat Sodium Using the Regional Absorbent Patch Method. *Int J Sports Physiol Perform*.
- Gibinski, K., Zmudzinski, J. Z. J., Kumaszk, F., Giec, L., & Wacławczyk, J. (1974). Calcium transit to thermal sweat. *Acta Biol Med Ger*, 32(2-3), 199-204.
- Gitlitz, P. H., Sunderman, F. W., Jr., & Hohnadel, D. C. (1974). Ion-exchange chromatography of amino acids in sweat collected from healthy subjects during sauna bathing. *Clin Chem*, 20(10), 1305-1312.
- Green, J. M., Bishop, P. A., Muir, I. H., McLester, J. R., Jr., & Heath, H. E. (2000). Effects of high and low blood lactate concentrations on sweat lactate response. *Int J Sports Med*, 21(8), 556-560.
- Huang, C. T., Chen, M. L., Huang, L. L., & Mao, I. F. (2002). Uric acid and urea in human sweat. *Chin J Physiol*, 45(3), 109-115.
- Jagannath, B., Lin, K. C., Pali, M., Sankhala, D., Muthukumar, S., & Prasad, S. (2021). Temporal profiling of cytokines in passively expressed sweat for detection of infection using wearable device. *Bioeng Transl Med*, 6(3), e10220.
- Jenkins, M. E., Rivarola, M. A., Brusilow, S. W., & Migeon, C. J. (1969). Excretion of 4-14C-cortisol and 1,2-3H-D-aldosterone in human thermal sweat. *J Clin Endocrinol Metab*, 29(8), 1102-1106.
- Kaiser, D., Songo-Williams, R., & Drack, E. (1974). Hydrogen ion and electrolyte excretion of the single human sweat gland. *Pflugers Arch*, 349(1), 63-72.
- Kim, J., Wu, Y., Luan, H., Yang, D. S., Cho, D., Kwak, S. S., Liu, S., Ryu, H., Ghaffari, R., & Rogers, J. A. (2022). A Skin-Interfaced, Miniaturized Microfluidic Analysis and Delivery System for Colorimetric Measurements of Nutrients in Sweat and Supply of Vitamins Through the Skin. *Adv Sci (Weinh)*, 9(2), e2103331.
- Kim, S., Lee, B., Reeder, J. T., Seo, S. H., Lee, S. U., Hourlier-Fargette, A., Shin, J., Sekine, Y., Jeong, H., Oh, Y. S., Aranyosi, A. J., Lee, S. P., Model, J. B., Lee, G., Seo, M. H., Kwak, S. S., Jo, S., Park, G., Han, S., . . . Rogers, J. A. (2020). Soft, skin-interfaced microfluidic systems with integrated immunoassays, fluorometric sensors, and impedance measurement capabilities. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(45), 27906-27915.
- Klous, L., de Ruiter, C. J., Scherrer, S., Gerrett, N., & Daanen, H. A. M. (2021). The (in) dependency of blood and sweat sodium, chloride, potassium, ammonia, lactate and glucose concentrations during submaximal exercise. *Eur J Appl Physiol*, 121(3), 803-816.
- Klous, L., Folkerts, M., Daanen, H., & Gerrett, N. (2021). The effect of short and continuous absorbent patch application on local skin temperature underneath. *Physiol Meas*, 42(4).
- Komives, G. K., Robinson, S., & Roberts, J. T. (1966). Urea transfer across the sweat glands. *J Appl Physiol*, 21(6), 1681-1684.

- Mark, H., & Harding, C. R. (2013). Amino acid composition, including key derivatives of eccrine sweat: potential biomarkers of certain atopic skin conditions. *Int J Cosmet Sci*, 35(2), 163-168.
- Marques-Deak, A., Cizza, G., Eskandari, F., Torvik, S., Christie, I. C., Sternberg, E. M., Phillips, T. M., & Premenopausal, O. W. A. D. S. G. (2006). Measurement of cytokines in sweat patches and plasma in healthy women: validation in a controlled study. *J Immunol Methods*, 315(1-2), 99-109.
- McCubbin, A. J., Lopez, M. B., Cox, G. R., Caldwell Odgers, J. N., & Costa, R. J. S. (2019). Impact of 3-day high and low dietary sodium intake on sodium status in response to exertional-heat stress: a double-blind randomized control trial. *Eur J Appl Physiol*, 119(9), 2105-2118.
- Mickelsen, O., & Keys, A. (1943). The composition of sweat, with special reference to the vitamins. *J Biol Chem*, 149, 479-490.
- Milne, D. B., Canfield, W. K., Mahalko, J. R., & Sandstead, H. H. (1983). Effect of dietary zinc on whole body surface loss of zinc: impact on estimation of zinc retention by balance method. *Am J Clin Nutr*, 38(2), 181-186.
- Montagna, W., & Parakkal, P. F. (1974a). Apocrine Glands. In W. Montagna & P. F. Parakkal (Eds.), *The Structure and Function of Skin* (Third ed., pp. 332-365). Academic Press, Inc.
- Montagna, W., & Parakkal, P. F. (1974b). Sebaceous Glands. In W. Montagna & P. F. Parakkal (Eds.), *The Structure and Function of Skin* (Third ed., pp. 280-331). Academic Press, Inc.
- Morgan, R. M., Patterson, M. J., & Nimmo, M. A. (2004). Acute effects of dehydration on sweat composition in men during prolonged exercise in the heat. *Acta Physiol Scand*, 182(1), 37-43.
- Nose, K., Mizuno, T., Yamane, N., Kondo, T., Ohtani, H., Araki, S., & Tsuda, T. (2005). Identification of ammonia in gas emanated from human skin and its correlation with that in blood. *Anal Sci*, 21(12), 1471-1474.
- Patterson, M. J., Galloway, S. D., & Nimmo, M. A. (2002). Effect of induced metabolic alkalosis on sweat composition in men. *Acta Physiol Scand*, 174(1), 41-46.
- Prasad, A. S., Schuler, A. R., Sandstead, H. H., Miale, A., Jr., & Farid, Z. (1963). Zinc, iron, and nitrogen content of sweat in normal and deficient subjects. *J Lab Clin Med*, 62, 84-89.
- Quinton, P. M. (1999). Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*, 79(1 Suppl), S3-S22.
- Quinton, P. M., & Reddy, M. M. (1989). Cl⁻ conductance and acid secretion in the human sweat duct. *Ann N Y Acad Sci*, 574, 438-446.
- Russell, E., Koren, G., Rieder, M., & Van Uum, S. H. (2014). The detection of cortisol in human sweat: implications for measurement of cortisol in hair. *Ther Drug Monit*, 36(1), 30-34.
- Sato, K. (1977). The physiology, pharmacology, and biochemistry of the eccrine sweat gland. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 79, 51-131.
- Sato, K., & Dobson, R. L. (1970). The effect of intracutaneous d-aldosterone and hydrocortisone on human eccrine sweat gland function. *J Invest Dermatol*, 54(6), 450-462.
- Sato, K., & Dobson, R. L. (1973). Glucose metabolism of the isolated eccrine sweat gland. II. The relation between glucose metabolism and sodium transport. *J Clin Invest*, 52(9), 2166-2174.
- Sato, K., Kang, W. H., Saga, K., & Sato, K. T. (1989). Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. *J Am Acad Dermatol*, 20(5 Pt 1), 713-726.
- Sato, K., & Sato, F. (1994). Interleukin-1 alpha in human sweat is functionally active and derived from the eccrine sweat gland. *Am J Physiol*, 266(3 Pt 2), R950-959.
- Shibasaki, M., & Crandall, C. G. (2010). Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2, 685-696.
- Strauss, J. S., Downing, D. T., & Ebling, F. J. (1983). Sebaceous Glands. In L. A. Goldsmith (Ed.), *Biochemistry and Physiology of the Skin* (Vol. 1, pp. 569-595). Oxford University Press, Inc.
- Torrente-Rodriguez, R. M., Tu, J., Yang, Y., Min, J., Wang, M., Song, Y., Yu, Y., Xu, C., Ye, C., IsHak, W. W., & Gao, W. (2020). Investigation of cortisol dynamics in human sweat using a graphene-based wireless mHealth system. *Matter*, 2(4), 921-937. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.01.021>
- Vellar, O. D. (1968). Studies on sweat losses of nutrients. I. Iron content of whole body sweat and its association with other sweat constituents, serum iron levels, hematological indices, body surface area, and sweat rate. *Scand J Clin Lab Invest*, 21(2), 157-167.
- Walsh, R. M., Noakes, T. D., Hawley, J. A., & Dennis, S. C. (1994). Impaired high-intensity cycling performance time at low levels of dehydration. *Int J Sports Med*, 15(7), 392-398.
- Xie, L., Jin, L., Feng, J., & Lv, J. (2017). The Expression of AQP5 and UTs in the Sweat Glands of Uremic Patients. *Biomed Res Int*, 2017, 8629783.
- Yang, Y., Song, Y., Bo, X., Min, J., Pak, O. S., Zhu, L., Wang, M., Tu, J., Kogan, A., Zhang, H., Hsiai, T. K., Li, Z., & Gao, W. (2020). A laser-engraved wearable sensor for sensitive detection of uric acid and tyrosine in sweat. *Nat Biotechnol*, 38(2), 217-224.
- Yoshida, T., Shin-ya, H., Nakai, S., Yorimoto, A., Morimoto, T., Suyama, T., & Sakurai, M. (2006). Genomic and non-genomic effects of aldosterone on the individual variation of the sweat Na⁺ concentration during exercise in trained athletes. *Eur J Appl Physiol*, 98(5), 466-471.
- Zhao, J., Nyein, H. Y. Y., Hou, L., Lin, Y., Bariya, M., Ahn, C. H., Ji, W., Fan, Z., & Javey, A. (2021). A Wearable Nutrition Tracker. *Adv Mater*, 33(1), e2006444.

TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: SWEAT BIOMARKERS FOR SPORTS SCIENCE APPLICATIONS. Sports Science Exchange, Vol. 35, No. 226, 1-9, por el M.Sc. Pedro Reinaldo García.