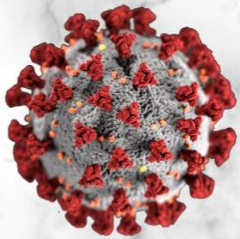
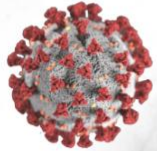
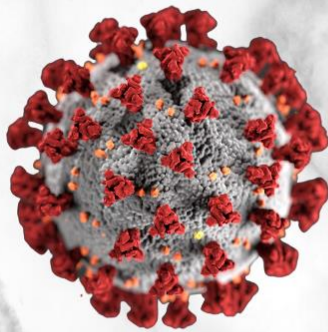
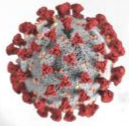
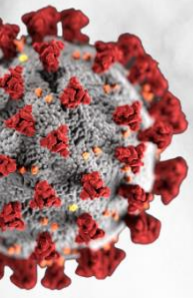


UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE EL SISTEMA INMUNNE

POR ROCÍO SÁNCHEZ RUIZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
Grado en Farmacia

TRABAJO FIN DE GRADO

EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE EL SISTEMA INMUNE

Revisión Bibliográfica

Autor: Rocío Sánchez Ruiz

Tutor: Rocío Martínez de Pablos

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Sevilla, 10 de julio de 2020

RESUMEN Y PALABRAS CLAVES

El sistema inmune (SI) es el principal encargado de mantener la homeostasis del organismo frente a amenazas externas y también internas. Se conoce como inmunosenescencia al proceso de deterioro gradual del SI con el envejecimiento. Este proceso está relacionado con la aparición de patologías de diversidad etiológica y una decadencia del estado de salud.

La práctica de ejercicio físico (EF) ejerce una influencia sobre muchos procesos fisiológicos de nuestro organismo. A lo largo de los últimos años muchos investigadores han indagado en la relación evidente que existe entre EF y SI. El objeto de este trabajo ha sido realizar una profunda búsqueda en la bibliografía científica que evidenciara esta conexión.

La información procesada se ha organizado para facilitar su entendimiento en tres apartados: (1) efectos del EF sobre células inmunes, destacando los linfocitos, (2) impacto en la expresión de citoquinas pro y antiinflamatorias más importantes y (3) influencia en la liberación de inmunoglobulinas (Ig), principalmente de IgA en saliva.

De forma general se puede afirmar que el EF agudo e intenso conlleva un impacto negativo sobre el SI, lo que conduce a un estado de deficiencia inmunológica denominado “ventana abierta” que se extiende durante las horas posteriores a la finalización del ejercicio y aumenta el riesgo de infecciones, especialmente respiratorias. Por el contrario, la literatura defiende que el EF moderado y regular tiene efectos beneficiosos sobre la función inmune.

Por último, se ha llevado a cabo una revisión de las publicaciones existentes acerca de la influencia del EF en la infección por SARS-CoV-2 debido a la importancia de la pandemia por COVID-19 en la actualidad.

Palabras clave: Inmunosenescencia, sistema inmune, ejercicio físico, linfocitos, citoquinas.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Inmunosenescencia.....	1
1.2. Diferencia entre ejercicio y actividad física.....	5
1.3. Breve resumen del sistema inmune.....	5
2. OBJETIVOS Y LIMITACIONES.....	9
3. METODOLOGÍA.....	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
4.1. CÓMO AFECTA EL EJERCICIO FÍSICO Y SU INTENSIDAD AL SISTEMA INMUNE	11
4.1.1. Variación en la respuesta en función de la intensidad y periodicidad del ejercicio .	11
4.1.2. Influencia del ejercicio físico sobre células del sistema inmune.....	13
4.1.3. Influencia del ejercicio físico en la expresión de citoquinas	17
4.1.4. Influencia del ejercicio físico en la expresión de inmunoglobulinas.....	21
4.2. CÓMO AFECTA EL EJERCICIO FÍSICO AERÓBICO AL RIESGO DE SUFRIR UNA INFECCIÓN VÍRICA RESPIRATORIA	25
4.2.1. Infecciones respiratorias comunes y ejercicio físico	25
4.2.2. Infección por coronavirus y ejercicio físico	28
5. CONCLUSIONES	31
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1. INTRODUCCIÓN

La edad cronológica no siempre se corresponde con la edad biológica de una persona. A la vista está que personas con la misma edad aparentan tener una muy distinta, o también podemos observar cómo algunas personas llegan a edades realmente avanzadas con relativamente un buen estado de salud y otras en edades tempranas ya comienzan a presentar diversas enfermedades. Es por tanto que no sería adecuado emplear una simple fecha de nacimiento para intuir el estado de salud de un individuo ni aproximar los años que le quedan de vida.

Sí existen, sin embargo, otros parámetros bioquímicos y fisiológicos que pueden darnos información acerca del bienestar de una persona, como pueden ser valores de colesterolemia y trigliceridemia, presión arterial, índice cintura-cadera, situación hormonal, etc. Según Félix Pérez, catedrático de la Universidad Complutense de Madrid: “Hace unos años (1992), las investigaciones de Burkam Norris sirvieron de base para el establecimiento de los llamados test de envejecimiento, de singular interés para conocer la situación biológica del individuo (compañías aseguradoras, elección de candidatos, prevención de enfermedades, etc.). Los referidos test han sido desarrollados por el Instituto Nacional del Mayor de Nueva York (*National Institute of Aging*), y en especial por el Centro Nacional de Baltimore. Dichos test evalúan el nivel de las defensas celulares, hormonales, de la producción de hormonas de crecimiento, gasto cardiaco, niveles metabólicos, etc.” (Pérez-Pérez, 2003).

Uno de los aspectos que más nos pueden orientar sobre la salud de una persona es el estado de su sistema inmune (SI), ya que el funcionamiento de éste está directamente relacionado con diferentes procesos como la capacidad de defenderse de posibles infecciones, la reactivación de patógenos que se encontraban de forma latente en el organismo o la posibilidad de poder frenar el desarrollo de patologías como el cáncer, la artritis y otras muchas (Simpson et al., 2016; Barry et al., 2016; Quevedo et al., 2019).

1.1. Inmunosenescencia

Se conoce como inmunosenescencia al proceso de deterioro gradual de la función del SI con el transcurso de los años (Spielmann et al, 2011) que viene acompañado de un aumento en la morbilidad y mortalidad y que está regulado por factores intrínsecos y extrínsecos a la persona (Bauer y de la Fuente, 2016). Es un componente clave en la determinación del estado de salud de una persona y el cálculo de su esperanza de vida. Algunos de los parámetros que se utilizan

para dar una idea aproximada del estado del SI de un individuo, también conocido como “perfil de riesgo inmune” (Wikby et al., 2008; Simpson et al., 2012) son (Figura 1):

- Bajo número de linfocitos inmaduros y alto de senescentes en sangre: algunos autores afirman haber comprobado que el número de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ senescentes en sangre aumenta con los años mientras que el número de linfocitos inmaduros disminuye (Spielmann et al., 2011; Fagnoni et al., 2000). Los linfocitos inmaduros tienen mayor capacidad para enfrentarse a nuevos retos inmunológicos y responder ante nuevos antígenos. Sin embargo, las células más maduras que a lo largo de la vida han sido expuestas a un exceso de expansión clonal van perdiendo esta función pero, en cambio, son capaces de producir grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , el interferón (IFN)- γ y el TNF γ , cuyo aumento en sangre puede dar lugar a diversas patologías (Minuzzi et al., 2018; Spielmann et al., 2011). Las características más destacables de estos linfocitos senescentes son la ausencia de CD27 y CD28 y la presencia de CD57, CD45RA y KLRG1, todos ellos receptores de membrana (Simpson et al., 2012; Saurwein-Teissl et al., 2002; Bauer y de la Fuente, 2016).
- Ratio CD4:CD8 invertido: lo normal en adultos sanos es que esta proporción sea en torno a 2:1. Se ha visto que ratios menores a 1 a cualquier edad están asociados a un SI pobre y a un aumento en la morbilidad y mortalidad (Bauer y de la Fuente, 2016; Sato et al., 2019; Luz-Correa et al., 2014). Por ejemplo, en un estudio del 2008 se observó que el 8% de los adultos entre 20 y 59 años presentaban esta característica, mientras que en el rango de edad comprendido entre los 60 y 94 años el porcentaje aumentó hasta el 16% (Wikby et al., 2008). La principal causa de esta inversión es la disminución en el recuento total de linfocitos T CD4⁺ y la expansión de CD8⁺ en estado de diferenciación tardía junto a una disminución de los de fase temprana (Bosch et al., 2009; Roederer et al., 1995; Bauer y de la Fuente, 2016)
- Desregulación del equilibrio entre la respuesta Th1 (respuesta celular) y Th2 (respuesta humoral): las citoquinas que promueven el primer tipo de respuesta son principalmente interleucina (IL)-2 e IFN γ , mientras que la segunda está regulada mayoritariamente por IL-4, IL-5 e IL-10. Pues bien, según la bibliografía, en la inmunosenescencia se produce un descenso de IL-2 (Simpson et al., 2012) y un aumento en IL-4, lo que puede conllevar un aumento de susceptibilidad a sufrir infecciones, procesos malignos o desórdenes autoinmunes (Navarro et al., 2012; Simpson et al., 2012).
- *Inflammaging*: se trata de un término inglés que utilizan muchos autores para referirse al estado de inflamación crónica que se produce durante el envejecimiento por la

presencia constante de bajos niveles de citoquinas proinflamatorias y que está relacionado con muchas patologías que sufren las personas ancianas (Bauer y de la Fuente, 2016; Freidenreich y Volek, 2012; Franceschi y Campisi, 2014; Simpson et al., 2012).

- Disminución de la actividad citotóxica de las células *Natural Killer* (NK): pese a que su número se ve aumentado con el envejecimiento, no es así con su actividad citotóxica, lo que juega un papel muy importante en el desarrollo de enfermedades típicas de la senectud como el cáncer o patologías autoinmunes (Camous et al., 2012; Bauer y de la Fuente, 2016; Solana et al., 2012). También disminuye la producción de citoquinas (Solana et al., 2012; Gayoso et al., 2011).
- Disminución de las funciones de los neutrófilos: estas células ven disminuida su actividad fagocítica y su quimiotaxis, además de su capacidad para eliminar patógenos después de que hayan sido fagocitados (Shaw et al., 2013).

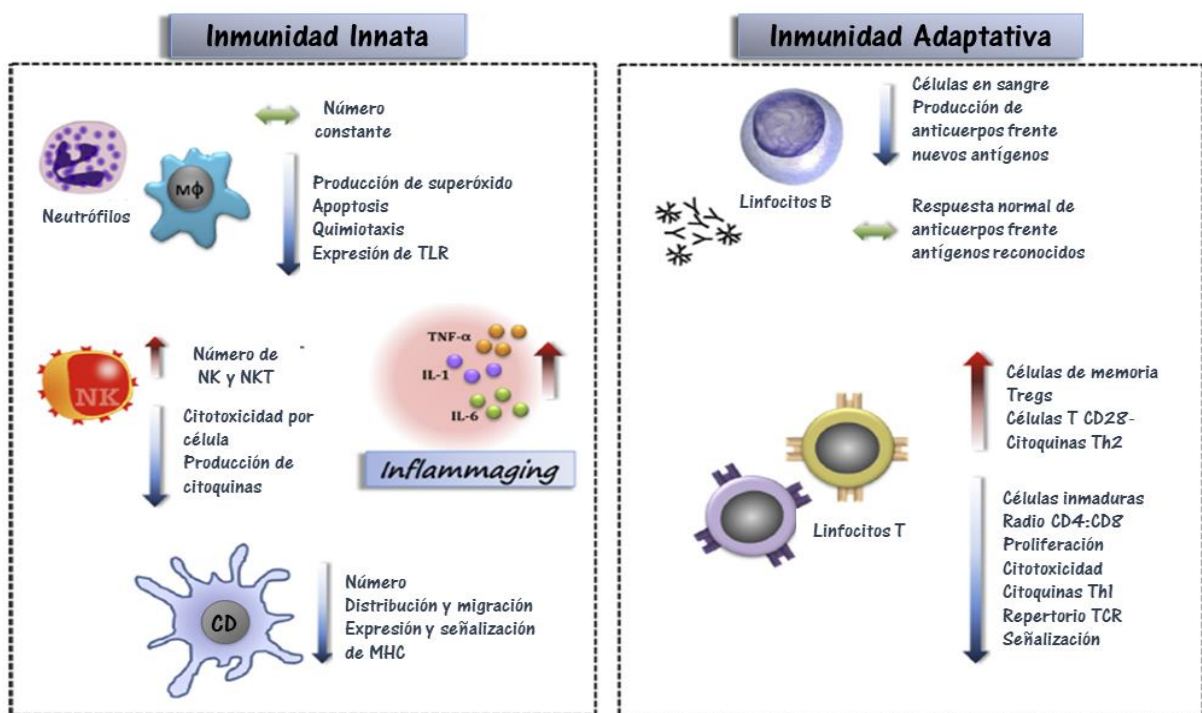


Figura 1: Resumen de los principales cambios producidos en el SI durante la inmunosenescencia. TLR: toll-like receptor. NK: natural killer. CD: célula dendrítica. MHC: complejo mayor de histocompatibilidad. CD28: receptor de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral. TCR: T-cell receptor. (Figura adaptada del artículo de Bauer y de la Fuente, 2016)

- Infección por *Citomegalovirus* (CMV) latente: aunque en muchos casos la infección por CMV pasa inadvertida, personas seropositivas y con un alto título de IgG-antiCMV han

mostrado en un alto porcentaje poseer un SI más envejecido, debido a la inmensa expansión clonal que produce el virus en linfocitos a lo largo de la vida que conduce a una disminución del repertorio del SI frente a otros retos inmunológicos (Fülöp et al., 2013; Simpson et al., 2012; Wikby et al., 2008; Luz-Correa et al., 2014).

- Menor respuesta a la vacunación: como se ha descrito previamente, con el envejecimiento el número de linfocitos en estado de diferenciación tardía se vuelve cada vez más significativo, y éstos poseen menor capacidad de reconocimiento de nuevos antígenos. Por lo tanto, es comprensible que la respuesta a las vacunas se vea disminuida (Sato et al., 2019; Simpson et al., 2012). Además, los individuos que no demuestran respuesta a algunas vacunas, como la vacuna de la *Influenza*, muestran una tendencia a presentar altos niveles de linfocitos T reguladores (*regulatory T-cell: Tregs*) (Herrero-Fernández et al., 2019).
- Telómeros de longitud corta: como en cualquier célula, los telómeros de las células del SI también se van acortando con cada replicación y son signo de envejecimiento (Camous et al., 2012; Bauer y de la Fuente, 2016).

Como sabemos, el ejercicio físico (EF) es una de las más potentes terapias para la prevención de muchísimas enfermedades y patologías, junto con una buena alimentación (Góis-Leandro et al., 2007). Ya lo dijo Platón en una de sus citas más famosas, “la música es para el alma lo que la gimnasia para el cuerpo”, haciendo referencia a la importancia de mantener un estilo de vida activo para conservar la salud de nuestro organismo. De hecho, muchos estudios confirman que la realización de EF mejora la percepción del estado de salud del propio individuo. Así lo demuestra, por ejemplo, un estudio de la Universidad de Sevilla realizado en hombres y mujeres de la ciudad de diferentes rangos de edad en el que, a través de cuestionarios cerrados, se recabó información acerca de este hecho (Tabla 1) (Romero et al., 2010).

Sexo	Edad	Práctica					No practica				
		Muy malo	Malo	Normal	Bueno	Muy Bueno	Muy malo	Malo	Normal	Bueno	Muy Bueno
Hombre	18-24	0	0	15.7	35.3	49.0	0	7.7	30.8	23.1	38.5
	25-44	0	1.7	19.7	46.2	32.5	1.2	3.6	28.9	31.3	34.9
	45-64	0	5.3	31.6	42.1	21.1	1.5	15.4	46.2	20.0	16.9
	>64	0	13.6	45.5	18.2	22.7	0	20.9	53.5	18.6	7.0
Mujer	18-24	3.1	0	12.5	53.1	31.3	0	10.3	27.6	34.5	27.6
	25-44	1.2	4.7	32.6	30.2	31.4	0.8	6.6	23.1	44.6	24.8
	45-64	0	2.5	39.2	41.8	16.5	2.7	14.7	33.3	30.7	18.7
	>64	0	11.1	46.7	26.7	15.6	4.7	32.8	40.6	17.2	4.7

Tabla 1. Percepción de la salud en función de la edad, sexo y práctica de actividad física (porcentajes).
(Tabla tomada del artículo de Romero et al., 2010).

Por tanto, si el EF es un pilar fundamental en la salud del individuo y a su vez el SI es el principal encargado de mantenerla, no debe resultar extraño que ambos tengan una relación directa entre sí.

1.2. Diferencia entre ejercicio y actividad física

El EF es toda aquella actividad física que conlleva una programación para alcanzar un objetivo, ya sea en rendimiento u otro ámbito, y que para ello requiere de una planificación en el entrenamiento. Por ejemplo, la preparación del acondicionamiento físico de un deportista se basa en el EF.

En cambio, la actividad física es toda aquella acción que requiera de la participación del sistema músculoesquelético para ser ejecutada y por tanto conlleva un gasto energético mayor que el reposo.

Aunque son términos parecidos tienen matices que los diferencian. La finalidad de esta revisión era encontrar la relación del EF con el SI, sin embargo, también se han incluido algunos artículos que contemplan la influencia de la actividad física porque sus resultados se han considerado interesantes.

En este trabajo se hace mucha comparativa entre los diferentes efectos del EF en función de su intensidad. Los parámetros más comunes para medir la intensidad en el EF aeróbico son el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2m\acute{a}x}$) y la frecuencia cardíaca máxima (FC). En función de esto, se considera ejercicio leve aquel en el que se alcanza un porcentaje entre el 20 y 50% de estos factores, moderado entre el 50-70% e intenso por encima de 70% (Góis-Leandro et al., 2007). Para cuantificar la carga en el EF de fuerza se suele emplear el 1RM (repetición máxima) (González-Badillo et al., 2017).

1.3. Breve resumen del sistema inmune

El SI es un sistema no parenquimatoso formado por células y tejidos aislados que necesitan trabajar de forma muy coordinada para realizar correctamente su función (Simpson et al., 2015). Es tremendamente complejo, por lo que el objetivo de este resumen es dar simplemente algunas pinceladas.

La respuesta inmune se divide en dos tipos; inmunidad innata, inespecífica y rápida, y la inmunidad adquirida, específica y con memoria, aunque más lenta. Por su dificultad se suelen abarcar por separado, pero la realidad es que ambas respuestas funcionan de forma coordinada y simultánea.

- **Inmunidad innata:**

Existen muchos tipos de enzimas que componen los factores solubles de la inmunidad innata (lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasa, mediadores de la inflamación, defensinas, etc.). Quizás podemos considerar que las más importantes son las proteínas que forman la cascada del sistema del complemento y las citoquinas, proteínas de bajo peso molecular que se encargan de la comunicación de las células del SI y que se dividen en interleucinas e interferones. Cabe destacar que tanto el complemento como las citoquinas juegan un papel importante también en la inmunidad adquirida (Doan, 2013).

Las células involucradas en la inmunidad innata son: monocitos (en sangre) o macrófagos (en tejidos) y neutrófilos, que son células fagocíticas; mastocitos y basófilos, muy relacionadas con la inflamación; eosinófilos, que principalmente actúan contra grandes parásitos. Estas células reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y al daño celular (PAMPs y DAMPs, del inglés *pathogen-associated molecular patterns* y *damage-associated molecular patterns*, respectivamente). También podemos incluir las células *Natural Killer* (NK) que son un poco peculiares ya que provienen de la línea linfóide (el resto son de la serie mieloide) y destruyen células defectuosas o infectadas por patógenos intracelulares (Góis-Leandro et al., 2007).

- **Inmunidad adquirida:**

Los factores solubles de la inmunidad adquirida son las inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos, y son los encargados de lo que se conoce como la respuesta humoral. Sus principales funciones son:

- De forma directa, neutralización (por ejemplo, mediante la unión a toxinas o al sitio de unión de los patógenos con las células del hospedador), precipitación y aglutinación de sustancias o microorganismos.
- De forma indirecta, opsonización y activación del complemento.

Son proteínas sintetizadas por los linfocitos B y compuestas por dos cadenas pesadas y dos ligeras. A su vez tiene dos regiones, la región constante (Fc) y la variable (Fab). En el extremo de la Fab se encuentra la región hipervariable (RHV), que se codifica a partir de combinaciones

aleatorias de genes de linfocitos B y que será la zona de la Ig que se unirá al antígeno (Figura 2) (Doan, 2013).

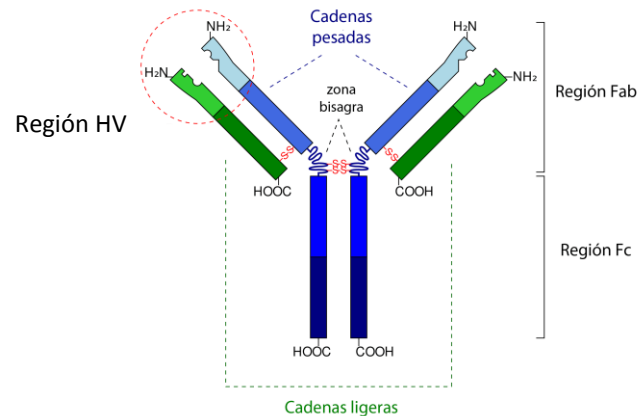


Figura 2. Estructura básica de Ig. (Tomada de <https://curiosoando.com/>)

Existen cinco tipos de Ig (Trochimiak y Hübner-Woźniak, 2012):

- IgG → Es monomérica y se encuentra mayoritariamente en sangre. Tiene una síntesis más tardía pero es la más abundante en la respuesta contra infecciones secundarias. Además, es la única que atraviesa la placenta.
- IgA → Se localiza en fluidos corporales tales como la saliva, lágrimas y moco. Pueden ser monoméricas o diméricas.
- IgM → Tiene estructura pentamérica y se encuentra en plasma y superficie de linfocitos B. Son las Ig que se sintetizan más rápidamente en las respuestas inmunológicas primarias.
- IgD → Es monomérica, poco frecuente y la encontramos en la superficie de linfocitos B.
- IgE → También monomérica y localizable en sangre. Cobra gran importancia en la defensa contra parásitos y en los procesos alérgicos.

Las células de la inmunidad adquirida son los linfocitos, que se forman en la médula ósea y maduran en el timo, en el caso de los linfocitos T, o en la propia médula ósea, para los linfocitos B (Doan, 2013).

Los linfocitos T no reconocen antígenos, éstos tienen que serles presentados por las células presentadoras de antígenos (APC, del inglés *antigen-presenting cell*). Son macrófagos, células dendríticas y linfocitos B). Existen varios tipos, donde los más importantes son:

- Linfocitos T colaboradores (Th o CD4⁺): Reconocen el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) tipo II de las

APC. Su principal función es la síntesis de citoquinas. En función de las citoquinas que liberen y la respuesta que promueven se pueden dividir en Th1, que median lo que se conoce como la respuesta celular y cuyas citoquinas más representativas son IL-1 e IFN γ , y en Th2, que promueven la respuesta humoral estimulando a los linfocitos B por la producción de diversas citoquinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, etc.).

- Linfocitos T citotóxicos (Tc o CD8⁺): Reconocen al MHC I y se encargan de eliminar a células cancerosas o con patógenos intracelulares a través de diferentes mecanismos.

Para terminar, los linfocitos B se dividen en productores de Ig y de memoria. Estos últimos son muy importantes en infecciones secundarias y posteriores ya que se activan y comienzan rápidamente la síntesis de Ig específicas para neutralizar la expansión de la infección (Doan, 2013).

2. OBJETIVOS Y LIMITACIONES

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son:

- En la primera parte, investigar y averiguar cómo el EF interfiere en el funcionamiento del SI. Para organizar toda la información recaudada se ha dividido este apartado en tres secciones; acción sobre las células inmune, sobre la liberación de citoquinas y sobre la producción de Ig.
Esta influencia no siempre es positiva y la principal variable de su relación es la intensidad, por lo que también se profundiza en cómo puede afectar la variación en la intensidad del entrenamiento en la modulación del SI, para así evidenciar qué tipo de prácticas deportivas son las más beneficiosas a la hora de retrasar lo máximo posible el proceso de inmunosenescencia y prevenir posibles patologías.
- Por otro lado, el objetivo en la segunda parte de esta revisión es comprender la acción del EF aeróbico sobre el riesgo de sufrir infecciones víricas respiratorias, debido a su alta incidencia en deportistas. Igualmente, en este apartado también se presta atención a la variabilidad adherente al cambio en la intensidad del ejercicio.
Además, se ha incluido una sección en la que se recogen las recomendaciones en el EF durante la pandemia de COVID-19 por su creciente impacto en los últimos meses.

Limitaciones del estudio:

- La enorme variedad en la metodología de los diferentes estudios, principalmente en los protocolos de entrenamiento y en la clasificación del tipo de ejercicio analizado, además de otros factores como la selección de los sujetos o la recogida de muestras, hace que en muchas ocasiones algunas líneas investigativas sean difusas y no se puedan alcanzar conclusiones claras.
- En algunos casos se han incluido artículos sobre la actividad física porque se ha considerado que sus resultados aportaban datos interesantes a la información incluida. No obstante, cabe destacar que los estudios no son 100% comparables, ya que en el EF entran en juego otros factores que quedan excluidos durante la actividad física, como por ejemplo, factores psicológicos que también pueden tener influencia en el SI (Colbey et al., 2018).
- En la segunda parte de este trabajo solo se han incluido artículos sobre el EF aeróbico o de resistencia debido a la inexistencia de investigaciones que contemplen cualquier otra modalidad en el entrenamiento.

3. METODOLOGÍA

Para este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica detallada de investigaciones y revisiones relacionadas con los temas incluidos en él. Para ello se han usado diferentes bases de datos científicas, principalmente Pubmed y Google Académico. Otras bases usadas han sido Scielo, manual MSD versión digital, bases de guías clínicas como MedlinePlus, Fisterra o Mayo Clinic, etc. Para intentar acceder a los artículos completos de forma gratuita se ha hecho uso del acceso directo a recursos electrónicos (a Pubmed concretamente) del portal Fama de la Universidad de Sevilla.

Para iniciar la búsqueda se comenzó por insertar en Pubmed las palabras clave en inglés. Tras esto se seleccionaron los artículos cuyos títulos estaban más en concordancia con la línea de este estudio, alrededor de unos 20. Estos artículos iniciales son los que sirvieron de base para hacer la estructuración de este estudio. De ellos además se obtuvo mucha más bibliografía específica en la que se quiso profundizar por su interés. Posteriormente, también se hizo una búsqueda de aspectos más concretos de los que se percibió falta de información en las citadas bases de datos.

Los criterios de inclusión seguidos han sido:

- Publicaciones disponibles en inglés o español, aunque la mayoría de las seleccionadas están en lengua inglesa.
- Artículos científicos o revisiones sobre investigaciones llevadas a cabo tanto en humanos como en animales.
- Trabajos publicados como máximo en los últimos 30 años, aunque la gran parte de los incluidos tienen menos de 15.

De todos los textos seleccionados se leyó minuciosamente el resumen y los apartados que resultaban de interés para esta revisión, que normalmente se correspondían a las secciones de “resultados”, “discusión” y “conclusiones” de los artículos de investigación, y apartados específicos, concretos de algún tema, de las revisiones. Además, también se realizaba una lectura ligera del documento completo, ya que en ocasiones se encontraba información relevante en la que se decidía ahondar en otros apartados.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. CÓMO AFECTA EL EJERCICIO FÍSICO Y SU INTENSIDAD AL SISTEMA INMUNE

4.1.1. Variación en la respuesta en función de la intensidad y periodicidad del ejercicio

Existen numerosos estudios en los que se ha podido observar que la realización de EF afecta de forma directa al SI, aunque no siempre positivamente. Sin embargo, pese a los numerosos intentos de esclarecer cuáles son los mecanismos bioquímicos y moleculares que conllevan estos cambios aún son poco conocidos debido a la alta complejidad de las vías de señalización del SI.

Como se ha dicho, el EF no siempre resulta positivo y en muchas ocasiones puede ser perjudicial. Esto depende principalmente del tipo de ejercicio que realicemos en cuanto a intensidad y también de la frecuencia del entrenamiento (Pervaiz y Hoffman-Goetz, 2012; Leandro et al., 2007).

De hecho, el ejercicio de alta intensidad produce a nivel muscular un aumento del estrés oxidativo debido a un desequilibrio intracelular entre antioxidantes endógenos, como las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa, y las especies reactivas de oxígeno (EROs) producidas en gran cantidad por el metabolismo aeróbico y consumo de oxígeno del músculo (Helmut, 1997). Esto conlleva a la aparición de daño tisular que desencadena una respuesta inflamatoria para la recuperación del tejido (Pervaiz y Hoffman-Goetz, 2012).

Esta premisa apoyaría los resultados obtenidos en un ensayo en ratones en el que se vio que la administración de clodronato, que a altas dosis y formulado en liposomas ha demostrado tener acción apoptótica sobre monocitos y macrófagos, influye negativamente en la recuperación del daño muscular (Summan et al., 2006). En otro estudio que también concuerda con esta afirmación, se contempló que la realización de un ejercicio agudo de resistencia conlleva un aumento en la transcripción de ARNm a partir de genes que codifican moléculas proinflamatorias como son el TNF α y la IL-1 β , y un aumento en la extravasación de células inmunes al músculo esquelético (Pizza et al., 2002).

Este aumento de sustancias inflamatorias en el organismo podría llevar a pensar en la posibilidad de una exacerbación de enfermedades inflamatorias en pacientes crónicos, aunque

por el momento se necesitan más estudios para confirmar esta suposición (Ploeger et al., 2009).

Además, durante el ejercicio exhaustivo también se segregan grandes cantidades de catecolaminas (adrenalina principalmente) y glucocorticoides, que también juegan un papel importante en la inmunosupresión producida por el EF intenso, ya que las células del SI tienen receptores para estas moléculas (Leandro et al., 2007; Nunes et al., 2011).

No obstante, dichos estudios se basaron en someter a individuos no entrenados a una actividad aguda e intensa. Por el contrario, el hecho de que el ejercicio moderado de forma regular puede ayudarnos a mejorar la función de nuestro SI es un hecho contrastado por una abundante bibliografía (Leandro et al., 2007). Por ejemplo, Ogawa y su equipo realizaron una investigación con 21 mujeres de edad avanzada que se sometieron a entrenamiento durante 12 semanas. Tras ese periodo, las mujeres presentaron niveles menores de marcadores inflamatorios en sangre (Ogawa et al., 2010).

Otro estudio tomó como sujetos a personas con miopatía inflamatoria autoinmune y los sometió a 7 semanas de entrenamiento de resistencia, tras las cuales los individuos presentaron una mejora en la función del músculo cardíaco así como en el perfil inflamatorio, con una disminución de la transcripción de genes codificantes de proteínas proinflamatorias y un aumento de antiinflamatorias (Nader et al., 2010).

Por otro lado, en otro estudio se evaluaron los niveles de expresión de genes relacionados con el reclutamiento de monocitos y la producción de moléculas antiinflamatorias por macrófagos en siete sujetos que previamente habían estado recibiendo durante 12 semanas sesiones de ejercicio de fuerza en un único brazo. Tras el transcurso de este periodo, una semana más tarde se sometía a prueba única ambos brazos, cada uno con la misma intensidad relativa, y 4 horas después se muestreaba una pequeña cantidad de tejido muscular mediante biopsia para someterlo a una determinación cuantitativa de los parámetros descritos. Los resultados obtenidos mostraron unos niveles menores de los primeros tipos de genes y mayores de los segundos del brazo entrenado con respecto al control. Los autores concluyeron que se había producido una respuesta adaptativa al ejercicio en el brazo entrenado y que por tanto el ejercicio periódico provee de un papel protector al músculo frente al estrés y daño tras un ejercicio agudo (Gordon et al., 2012).

A la misma conclusión llegaron Leandro y colaboradores (2007), que recopilaron no sólo que deportistas sometidos a un entrenamiento continuado moderado presentan resistencia a infecciones con respecto a personas sedentarias, sino también que la inmunosupresión en

animales tras el ejercicio intenso u otros estímulos estresores (tales como térmico o psicológico) es menor en los que habían sido entrenados previamente.

4.1.2. Influencia del ejercicio físico sobre células del sistema inmune

Las células inmunes más estudiadas en el ámbito del deporte son los linfocitos, ya que parece que el EF tiene un fuerte impacto sobre ellos.

En el caso del ejercicio intenso el efecto, como cabría esperar tras leer el apartado anterior, es negativo. Así lo demuestra, por ejemplo, una investigación de Steensberg y colaboradores en la que sometieron a hombres sanos y entrenados a la realización de una prueba en cinta durante dos horas y media a intensidad alta. En el primer muestreo, a la media hora del inicio de la carrera, se observó un aumento en el recuento de linfocitos. Sin embargo, el número fue decreciendo ligeramente durante el resto de la prueba para después desplomarse por debajo del valor inicial al finalizar ésta. Se mantuvo significativamente por debajo hasta una hora después (Figura 3) (Steensberg et al., 2001).

Además, estos investigadores quisieron comprobar si esta variación estaba relacionada con el aumento de adrenalina durante el ejercicio, por lo que también estudiaron los efectos de la infusión de esta catecolamina sobre la concentración de linfocitos. Los resultados demostraron que también aumentaba el número de células al principio y luego disminuían gradualmente de forma similar al ejercicio, pero posteriormente la linfopenia era menos acusada con la infusión de epinefrina que con el entrenamiento (Figura 3). Por lo tanto, concluyeron que la adrenalina liberada durante el EF sí tiene influencia en el número de linfocitos pero no es el único factor que intervendría, y que tal vez el cortisol, al ser inmunosupresor y liberarse en gran cantidad tras un largo periodo de actividad, juegue un papel importante en la caída de linfocitos observada post-ejercicio (Steensberg et al., 2001). Otra posible explicación a estos resultados es que la disminución de linfocitos en plasma se deba a la extravasación de estas células al tejido muscular para su recuperación (Minuzzi et al., 2018).

Es amplia la literatura que defiende la linfopenia causada por el ejercicio exhaustivo. Muchos estudios, tanto en humanos como en animales, argumentan que este hecho se debe a un aumento en la apoptosis de células inmunológicas (Navalta et al., 2010; Góis-Leandro et al., 2007). Sin embargo, los valores medidos del índice apoptótico son bastantes dispares entre los estudios, debido principalmente al método de cuantificación usado. Tanto los métodos morfológicos como la observación de marcadores bioquímicos poseen desventajas, por lo que

sería conveniente la unificación de criterios para obtener resultados comparables entre sí (Navalta et al., 2010).

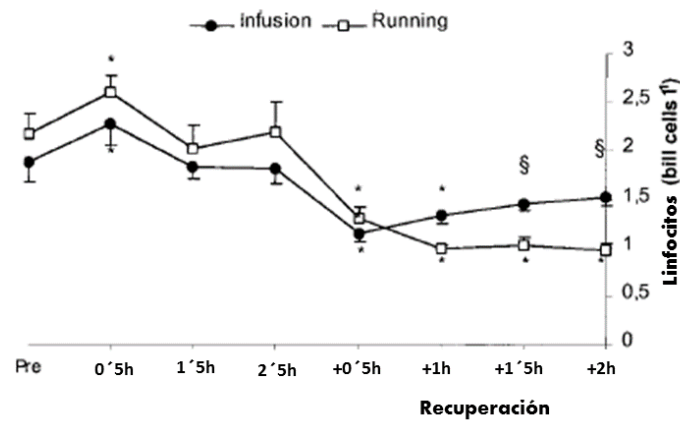


Figura 3. Efectos del EF intenso y de la infusión de adrenalina sobre el recuento de linfocitos. Cada valor está representado con su error estándar. Los puntos de medición corresponden al momento pre-ejercicio (Pre), a las 0'5, 1'5 y 2'5 horas de la prueba en cinta y a cada media hora durante la recuperación (+0'5, +1, +1,5 y +2h). Los cambios significativos con los valores pre-ejercicios están representados por un asterisco (*) y entre grupos con “\$”. (Tabla adaptada del artículo de Steensberg et al., 2001)

Por otro lado, el EF regular parece que ofrece un papel protector frente a la apoptosis de linfocitos producida por el EF exhaustivo. Asimismo, en un estudio realizado en maratonianos se midió una menor respuesta apoptótica a las tres horas tras una competición en aquellos sujetos con mejor estado de forma en comparación con los individuos peor entrenados (Mooren et al., 2004).

Según la literatura científica, el envejecimiento afecta de forma ardua a células del SI (Pervaiz y Hoffman-Goetz, 2012), especialmente a los linfocitos T (Minuzzi et al., 2018). Un estudio realizado en 2011 apuntó que el número de células CD4⁺ y CD8⁺ senescentes aumentan un 10 y 10'2% respectivamente cada 10 años de vida. Además, se observa una disminución del 10 y 9'9% de estas mismas células pero inmaduras en el mismo periodo. El aumento de células senescentes y la disminución de células inmaduras en sangre periférica es un indicador de un SI envejecido. En este estudio también se observó que personas con un VO₂máx por encima de la media (personas que realizaban ejercicio con frecuencia) mejoraban estos valores, perdiéndose la relación directa que se había demostrado previamente entre la cantidad de células senescentes en sangre y la edad (Spielmann et al., 2011).

Estos resultados podrían ser explicados por una hipótesis bastante aceptada actualmente, que defiende que el EF promueve una apoptosis selectiva de las células senescentes y que por tanto, una mayor frecuencia en la práctica deportiva prevendría la acumulación de linfocitos T envejecidos en el organismo, que tienen una acción inflamatoria mayor. Se ha observado que durante la realización de EF las células inmunes, principalmente las más deterioradas, sufren una movilización masiva a la sangre periférica, posiblemente para intentar combatir el daño muscular que se ha mencionado anteriormente. Las células se extravasan a los tejidos inflamados una o dos horas después del ejercicio y se exponen a distintas EROs (Pervaiz y Hoffman-Goetz, 2012; Leandro et al., 2007), glucocorticoides (Nunes et al., 2011; Steensberg et al., 2001) y citoquinas (Pervaiz y Hoffman-Goetz, 2012), lo que conduce a una apoptosis de linfocitos. Esta eliminación de células conlleva la formación de un “hueco” o “vacío” del SI en la sangre y por tanto se promueve la salida de nuevos linfocitos T en sus últimas fases de maduración, los cuales ven incrementada su velocidad de diferenciación para terminar de madurar finalmente en la circulación. Por tanto, la realización frecuente de EF a lo largo de la vida conllevaría una mejora en la función del SI y por tanto un retraso en la inmunosenescencia (Minuzzi et al., 2018).

Por otro lado, un estudio en Brasil se centró en medir el metabolismo de la glucosa y glutamina como indicadores de la actividad y proliferación de linfocitos en ratas para comprobar cómo afectaba el ejercicio crónico a estos procesos. Los animales fueron sometidos a ocho semanas de entrenamiento moderado durante cinco horas a la semana y transcurrido un día de la última sesión se analizó la sangre de los roedores, estudiando concentraciones de timina, actividad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, hexoquinasa y glutaminasa. Los resultados mostraron que la proliferación de ambos tipos de linfocitos se vio aumentada en el grupo entrenado, aunque el aumento en la proliferación de linfocitos T no fue significativo con respecto al grupo de ratas sedentarias (Figura 4). Los autores concluyeron que los linfocitos de las ratas entrenadas presentaban un cambio hacia un perfil metabólico aeróbico y que esto favorecería tanto la función como la proliferación de estas células (Navarro et al., 2012).

El EF también tiene efectos sobre otras células del SI. Por ejemplo, en células NK el ejercicio regular aumenta la actividad citotóxica, la cual se ve menguada en el envejecimiento (Simpson et al., 2012; Góis-Leandro et al., 2007).

En monocitos y macrófagos la mejora del estado de forma gracias al entrenamiento aumenta la adherencia, producción de superóxido y la actividad fagocítica (Góis-Leandro et al., 2007). Sin embargo, el ejercicio intenso puede disminuir la producción de radical superóxido y

aumentar el número de monocitos en sangre (Góis-Leandro et al., 2007), lo cual provoca un aumento del perfil proinflamatorio y proaterosclerótico que es común que ocurra durante el envejecimiento (Simpson et al., 2012).

En el caso de los neutrófilos ocurre lo mismo que con los monocitos, es decir, aumentan sus valores en sangre con la edad, además de disminuir su función fagocítica y quimiotaxis (Simpson et al., 2012). En un estudio en humanos se observó que el ejercicio intenso producía un aumento de 3 veces en el número de estas células en sangre, con las desventajas que esto conlleva (Steensberg et al., 2001). En cambio, el ejercicio moderado y crónico mejora las funciones y disminuye el número de neutrófilos (Simpson et al., 2012; Góis-Leandro et al., 2007).

Aunque la mayoría de investigaciones y revisiones sobre estas células defienden el efecto beneficioso del entrenamiento periódico y el impacto perjudicial del ejercicio extenuante, hay mucha menos bibliografía disponible sobre ellas en comparación con los linfocitos.

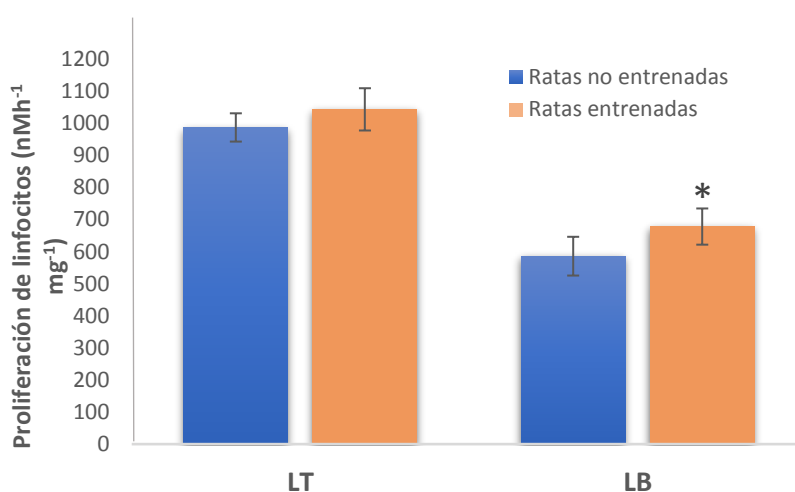


Figura 4. Proliferación de linfocitos en ratas en función de la realización de EF. En el gráfico están representados los valores medios de proliferación ($\text{nMh}^{-1} \text{mg}^{-1}$) de linfocitos T (LT) y linfocitos B (LB) junto con su error estándar del grupo control (ratas no entrenadas) y del grupo entrenado. Los valores del grupo entrenado que mostraron cambios significativos con respecto al control están marcados con un asterisco (*) (Figura creada a partir de los datos obtenidos del artículo de Navarro et al., 2012).

4.1.3. Influencia del ejercicio físico en la expresión de citoquinas

El ejercicio también ejerce su acción sobre la síntesis de citoquinas, moléculas muy importantes en la acción tanto del SI innato como del adaptativo.

Como ya se ha dicho previamente, la realización de EF intenso provoca daño en el tejido muscular y apoptosis de células del propio SI. Esta apoptosis es debida al estrés oxidativo que se produce durante el ejercicio y al aumento de la concentración en plasma de citoquinas proinflamatorias tales como el TNF α , IL-6 e IL-1 β (Pervaiz y Hoffman-Goetz, 2012), como se ha podido demostrar en un estudio que midió sus concentraciones en atletas tras un maratón. Los resultados mostraron que las tres moléculas presentaban un pico de concentración justo después de la carrera, especialmente la IL-6, que se mostraba 128 veces por encima de los valores pre-ejercicio y se mantuvo por encima durante las cuatro horas en las que se estuvieron recogiendo muestras. Por su parte, el TNF α aumentó 2-3 veces y se mantuvo significativamente por encima de los valores iniciales durante 2,5 horas, mientras que la IL-1 β fue la que menos incremento experimentó, aunque hubo mucha diferencia interindividual (Figura 5) (Ostrowski et al., 1999).

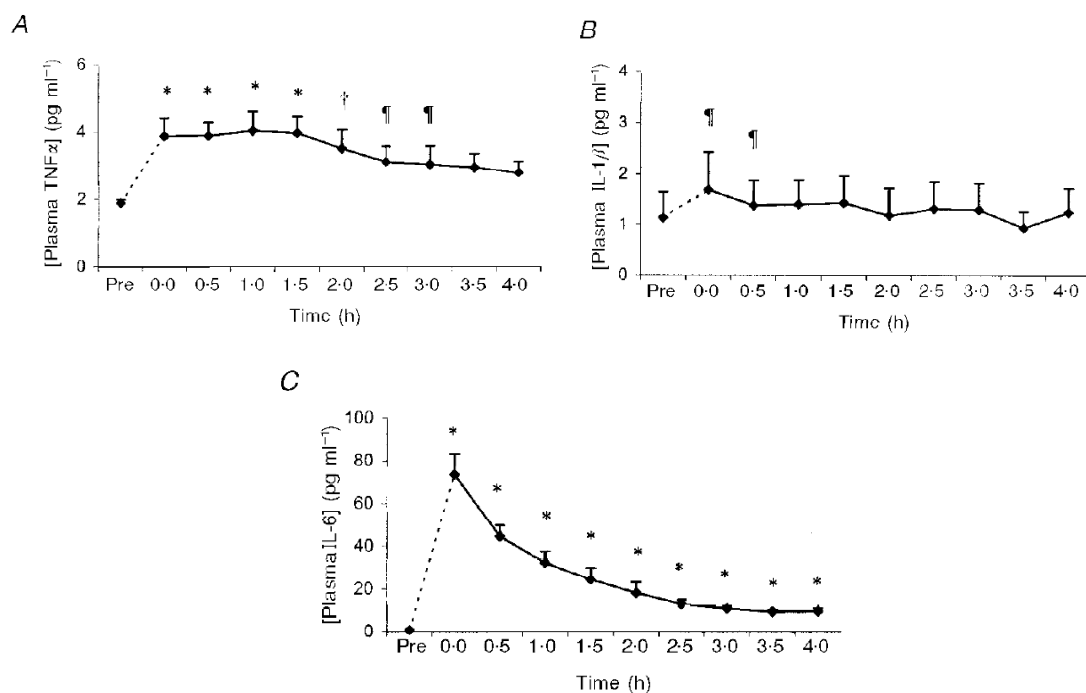


Figura 5. Concentración de TNF α (A), IL-1 β (B) e IL-6 (C) en plasma de maratonianos antes y después de una competición. Las muestras fueron recogidas antes de la prueba (Pre) y cada media hora durante las siguientes cuatro horas tras su finalización. Las diferencias significativas con los valores pre-ejercicio están marcadas con “*”, “†” y “¶”. (Figura tomada del artículo de Ostrowski et al., 1999)

Otro estudio del investigador Hoffman-Goetz y sus colaboradores (2010) también reportó un aumento de la expresión de TNF α en linfocitos del intestino de ratones tras el ejercicio agudo.

Muy similares fueron los resultados de una investigación en varones jóvenes que se sometieron a una prueba de dos horas en cicloergómetro al 60% de VO_{2máx}, donde se pudo observar que la concentración de IL-6 en plasma había aumentado 8 veces, en el grupo de individuos que habían tenido ingesta de carbohidratos, y 18 veces, en el grupo placebo, con respecto al control y a los valores iniciales (Figura 6) (Steensberg et al., 2006).

Otro estudio del mismo autor también midió los valores de IL-6 en una prueba más larga (2'5 horas) y el aumento esta vez fue de 29 veces, cuyo pico coincidía con el fin del ejercicio (Steensberg et al., 2001).

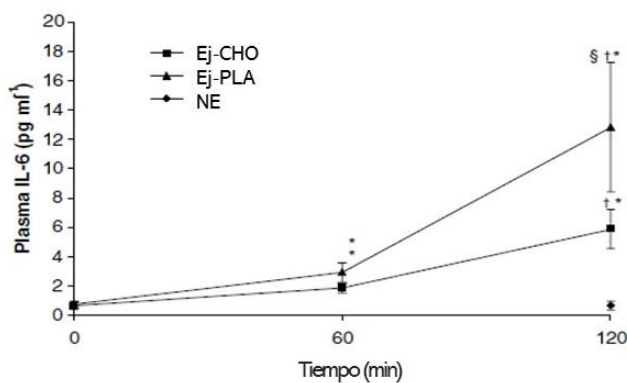


Figura 6. Concentración de IL-6 (pg/mL) en plasma durante la realización de dos horas de ejercicio en cicloergómetro. Los datos representados corresponden al grupo de individuos ejercitados con ingesta de carbohidratos (Ej-CHO), al grupo ejercitado con ingesta de un placebo (Ej-PLA) y al grupo no ejercitado (NE). Las diferencias significativas con los valores previos al EF están marcadas con un asterisco (*) y las diferencias con los datos del grupo control con una cruz (†).

(Figura adaptada del artículo de Steensberg et al., 2006)

Por otro lado, varios investigadores se han planteado la siguiente cuestión: ¿cómo afecta este aumento de citoquinas y del estrés oxidativo al sistema nervioso central (SNC)?

En un estudio realizado con 63 ratones los autores compararon cómo variaba la expresión de estos mediadores del SI entre linfocitos del hipocampo y del intestino. Para ello dividieron la muestra en tres grupos: el control y otros dos conjuntos que eran ejercitados durante 90 minutos y luego eran sacrificados inmediatamente después del ejercicio o tras dos horas. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

Con respecto a los valores de TNF α , en intestino pudo apreciarse un aumento tanto en el grupo sacrificado inmediatamente después como a las dos horas, pero sólo significativo en el

primero. Sin embargo, en el hipocampo ambos grupos sufrieron una disminución significativa. En referencia a los valores de IL-6 en intestino, ésta tuvo un leve descenso no significativo en el primer grupo y un aumento significativo en el segundo, mientras que en el hipocampo se observó un aumento en los dos (significativo en el segundo). Y, por último, la IL-1 β intestinal aumentó significativamente sus valores en ambos conjuntos mientras que en el hipotálamo no se observaron cambios con respecto al control (Pervaiz y Hoffman-Goetz, 2012).

	TNF α intestino (AU)	IL-6 intestino (AU)	IL-1 β intestino (AU)	TNF α hipotálamo (AU)	IL-6 hipotálamo (AU)	IL-1 β hipotálamo (AU)
No entrenados	1.0 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	0.9 \pm 0.06	Sin diferencias
Entrenados-0h	1.4 \pm 0.1*	0.9 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1*	1.1 \pm 0.1*	1.0 \pm 0.06	
Entrenados-2h	1.3 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1*	1.3 \pm 0.1*	1.1 \pm 0.1*	1.2 \pm 0.06*	

Tabla 2. Valores de expresión de distintas citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6 e IL-1 β) en Unidades Arbitrarias (AU) en linfocitos del intestino e hipotálamo de ratones. Los tres grupos de estudio corresponden al control (no entrenados), el grupo de ratones sometidos a un entrenamiento exhaustivo y sacrificados inmediatamente después del ejercicio (entrenados-0h) y el grupo de ejercitados y sacrificados tras dos horas (entrenados-2h). Todos los valores se corresponden a la media de los datos obtenidos con su error estándar. Los resultados que mostraron cambios significativos con respecto al control están marcados con un asterisco (*) (Tabla creada a partir de los datos obtenidos del artículo de Pervaiz y Hoffman-Goetz, 2012).

Los autores concluyeron que el aumento de citoquinas proinflamatorias en el compartimento periférico era debido al estrés oxidativo mientras que los valores de éstas en el SNC se debían a la presencia de glucocorticoides, también segregados durante el EF (Nunes et al., 2011), aunque no llegaron a medir su presencia en el SNC por lo que no pudieron llegar a una conclusión clara. Según un estudio de 2005, los glucocorticoides pueden reducir los niveles de TNF α y aumentar los de IL-6 a nivel central (Cheng et al., 2005), lo que coincide con los resultados de la investigación mencionada.

El incremento de IL-6 producido por los glucocorticoides puede parecer contradictorio teniendo en cuenta que son sustancias inmunosupresoras y antiinflamatorias, y que la IL-6 es proinflamatoria (Chen et al., 2005). Sin embargo, la IL-6 también tiene funciones

antiinflamatorias en diversas situaciones y entornos (Cheng et al., 2005), disminuyendo los niveles de TNF α directamente y regulando la concentración del receptor TNF soluble (Pervaiz et al., 2012). Además, también está involucrado en ciertas funciones cognitivas en el córtex prefrontal y el hipocampo (Navarro et al., 2012), lo que también podría explicar su aumento en el SNC durante el ejercicio. Todos estos hechos pueden respaldar los resultados mostrados en la Tabla 2.

Steensberg y colaboradores cuantificaron la variación en humanos de la concentración de IL-6 en líquido cefalorraquídeo con la realización de ejercicio intenso y reportaron un ligero aumento, pero no significativo, entre uno de los grupos ejercitados y el control (Steensberg et al., 2006).

Otros autores también llegaron a la conclusión de que el SNC se encuentra protegido de la inflamación sistémica relacionada con el estrés metabólico durante el ejercicio exhaustivo ya que no apreciaron cambios en las actividades de distintas enzimas antioxidantes, como por ejemplo la SOD, GPx o catalasa en las distintas partes del SNC estudiadas en ratas (Acikgoz et al., 2006; Radák et al., 1995). No obstante, Acikgoz no descartaba que en animales envejecidos sí se pudiera dar lugar a un aumento del estrés oxidativo a nivel central (Acikgoz et al., 2006).

Por el contrario, algunos investigadores defienden que el ejercicio intenso supone una amenaza inflamatoria para el SNC. Así lo recoge una revisión en la que se incluyeron varios estudios con ratones y humanos. Tras analizar los resultados de estas investigaciones, los autores concluyeron que el EF intenso parece producir un aumento de citoquinas proinflamatorias en el SNC (Packer et al., 2010).

Por tanto, son varios los investigadores que han intentado esclarecer como afecta el ejercicio al SNC pero los resultados son bastantes dispares entre sí, posiblemente por las diferencias interespecie y por la metodología de los estudios, por lo que no hay una teoría certera al respecto y se requiere más investigación (Packer et al., 2010).

El ejercicio moderado en cambio sí parece tener efectos beneficiosos sobre la producción de citoquinas. Por ejemplo, en un estudio realizado en ratas a las que se les sometió a ocho semanas de entrenamiento a intensidad intermedia se observó que especialmente dos IL mostraban grandes diferencias entre el grupo entrenado y el control en lo que a cantidad de síntesis se refiere. Con respecto a IL-2, se observó un aumento en la producción por parte de linfocitos T de las ratas entrenadas del 40%, mientras que en los linfocitos B disminuyó un 5%. Por otro lado, los linfocitos de las ratas ejercitadas disminuyeron la síntesis de IL-4, tanto en

linfocitos T como en linfocitos B (32 y 7% respectivamente) con respecto a los linfocitos aislados de ratas sedentarias (Navarro et al., 2012).

Además, este mismo estudio también midió la expresión de receptores de ambas IL en la superficie de linfocitos. En las ratas entrenadas se pudo observar un aumento en la expresión del receptor de IL-2 en linfocitos T del 27% y también en linfocitos B, aunque no significativo. Por el contrario, el receptor de IL-4 menguó su expresión en ambos tipos de linfocitos (19% en linfocitos T, 10% en linfocitos B) con respecto al grupo control (Navarro et al., 2012).

Los autores concluyeron que estos datos advertían de una mejora en la respuesta inmune de tipo Th1, respuesta mediada por células y que según la bibliografía se ve muy disminuida en procesos de inmunosenescencia, provocando una desregulación en el equilibrio del coeficiente Th1/Th2.

4.1.4. Influencia del ejercicio físico en la expresión de inmunoglobulinas

La Ig más estudiada en el campo del deporte es la IgA en saliva (IgAS), posiblemente por su facilidad para la recolección de muestras. Además, debido a que se expresa principalmente en secreciones corporales (saliva, lágrimas y mucus del intestino), es considerada por muchos como una de las principales defensas de las mucosas frente a las infecciones y su disminución es frecuentemente asociada con infecciones del tracto respiratorio superior (Trochimiak y Hübner-Woźniak, 2012; Engels et al., 2018).

Pese a la inmensa cantidad de estudios e investigaciones que se han centrado en la medición de esta Ig, la realidad es que la variabilidad en la metodología usada en los diferentes estudios (en intensidad, duración, tipo de ejercicio y método de recolección) y la cantidad de factores que influyen en su concentración y secreción (edad, estado de forma, patrones de sueño, nutrición, etc.) ha hecho imposible por el momento alcanzar un consenso sobre el impacto del EF en ella (Simpson et al., 2015). Por otro lado, también hay que tener en cuenta la disminución del flujo de saliva intrínseco al deporte debido al bloqueo del sistema nervioso parasimpático (Simpson et al., 2015), lo que puede afectar a los resultados de IgAS medidos.

Lo más lógico, en concordancia con lo que ya se ha explicado en los apartados anteriores, sería pensar que el EF intenso disminuye la concentración y/o secreción de IgAS. Esto es lo que defiende la gran mayoría de la literatura al respecto. Por ejemplo, es lo que concluyen Simpson y colaboradores en una revisión realizada en 2015.

En una investigación en maratonianos que realizaron una prueba de 160 Km se observó una disminución del 10% en la concentración y del 46% en la secreción de IgAS con respecto a los valores iniciales (Nieman et al, 2006).

Resultados similares se obtuvieron en un estudio en triatletas que recorrieron una distancia olímpica. Aunque no se apreciaron diferencias en la concentración de IgAS debido a la disminución del flujo salival, sí se observó una disminución en la cantidad de Ig secretada tras la carrera y también en la proporción de IgAS por proteínas totales (Steerenberg et al., 1997).

Moraes y colaboradores realizaron un estudio en jóvenes jugadores de élite de baloncesto que se sometieron a cuatro semanas de entrenamientos con carga alta y luego a una fase de recuperación de tres semanas. Se recolectaron muestras de saliva para medir la concentración de IgAS al inicio (T1), tras el periodo de alta intensidad (T2) y al finalizar el periodo de recuperación (T3). Los valores de IgAS se vieron disminuidos tanto en T2 como en T3 con respecto a T1, aunque solo en T3 el descenso fue significativo, concluyendo que la alta carga en el entrenamiento sí influye en la concentración de IgAS y que el efecto puede ser bastante retardado en el tiempo (Figura 7) (Moraes et al., 2017).

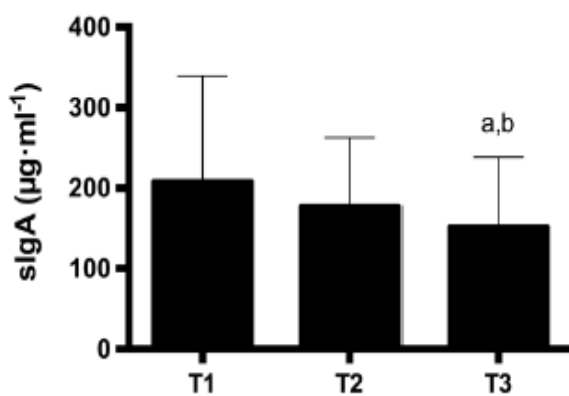


Figura 7. Variación de la concentración de IgAS en función de la carga del entrenamiento. En esta gráfica se muestran los valores de concentración de IgAS al inicio del estudio (T1), tras el periodo de alta carga (T2) y después de la fase de recuperación (T3). Las diferencias significativas con T1 se representan con la letra “a” y las

diferencias con T2 con la “b”. (Figura tomada del artículo de Moraes et al., 2017)

Sin embargo, otros autores obtuvieron que no se producían cambios en la IgAS con la práctica deportiva. Es el caso de la investigación de Nunes y colaboradores (2011). En ella, jugadoras del equipo nacional de baloncesto de Brasil fueron sometidas a tres programas de ejercicio agudo de fuerza con diferentes cargas. Las mediciones de concentración de IgAS no mostraron diferencias entre los programas ni con el día control (Figura 8) (Nunes et al., 2011). Igualmente, en ciclistas que realizaron sesiones a alta intensidad de una hora durante un

periodo de 21 días (en los días 1, 4, 7, 11, 14, 17 y 21) tampoco se observaron diferencias en la concentración de IgAS tras los sucesivos entrenamientos con respecto al primer día (Slivka et al., 2010).

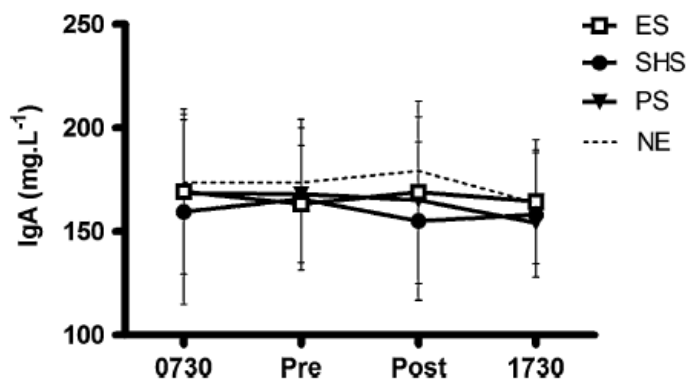


Figura 8. Variación de la concentración de IgAS (mg/L) en función del protocolo de ejercicio de fuerza agudo. La gráfica muestra los resultados de concentración medidos los días de entrenamiento a las 7:30 am. (0730), previo al ejercicio (Pre), al finalizar la prueba (Post) y a las 17:30 de la misma tarde (1730). La línea discontinua corresponde al día de “no ejercicio” (NE) y el resto corresponden a los distintos protocolos de ejercicio (ES, SHS, PS). Los valores de cada punto están representados con sus correspondientes barras de desviación estándar. Se aprecia que en el punto de post-ejercicio la línea NE está ligeramente por encima de las otras, pero como hay tanta dispersión de los resultados no se pueden considerar como diferencias significativas. (Figura tomada del artículo de Nunes et al., 2011)

Pero no solo hay controversia entre los artículos que sostienen que disminuye y los que no, sino que también hay investigaciones que afirman que aumenta. Por ejemplo, en una investigación en mujeres mayores (67,5 años de media) no entrenadas que se expusieron a dos tipos de entrenamientos de fuerza con cargas equiparables se observó un aumento en el porcentaje de IgAS en relación con el valor pre-ejercicio en ambos grupos de entrenamiento inmediatamente después, e incluso uno de los grupos dio valores más altos a las tres horas. Los autores argumentaron que las diferencias entre sus resultados y los de otros estudios se deben a la diferencia de edad y estado de forma entre los sujetos (da Cunha-Neves et al., 2009).

Engels midió la concentración de IgAS en 50 alumnas de un instituto tras realizar el test de $VO_{2máx}$ y también observó un aumento (Tabla 3). A los 120 minutos se había vuelto a los valores iniciales, por lo que alegó que el efecto era transitorio (Engels et al., 2018).

	Pre-ejercicio	5´	120´
[IgA]saliva (µg/mL)	120,1±54,1	146,8±59,2*	126,3±57,2

Tabla 3. Concentración de IgAS (µg/mL) antes (pre-ejercicio) y después de 5 (5´) y 120 minutos (120´) de la realización del test de VO₂máx. Todos los valores se corresponden a la media de los resultados obtenidos con su desviación estándar. Los valores que difieren significativamente del valor inicial están marcados con un asterisco (*). (Tabla creada a partir de los resultados de Engels et al., 2018)

Con respecto al ejercicio moderado y regular sí parece que hay más concordancia entre la bibliografía, ya que la mayoría de autores opinan que se produce un aumento de IgAS. Así lo defiende por ejemplo Klentrou, que encontró un aumento del 36,5% en la concentración del grupo entrenado durante 12 semanas con EF moderado (Klentrou et al., 2002). En otro estudio, esta vez más largo (concretamente durante 12 meses), en 45 ancianos sometidos a un entrenamiento moderado de fuerza y otro de resistencia de una hora semanal cada uno también se vio un aumento tanto en la concentración como en la secreción de IgAS a los 4 y 12 meses (Akimoto et al., 2003).

Menos estudios son los que se han centrado en medir las concentraciones de Ig en plasma. En jóvenes atletas masculinos que realizaron 16 sesiones de carrera durante dos meses se recogieron muestras de sangre 24 horas antes del inicio del estudio y después de la finalización de todo el protocolo para medir concentraciones séricas de IgG, IgM e IgA. Los autores no observaron cambios significativos entre ambas muestras (Pourvaghar et al., 2008). Según una revisión del 2007, el EF tampoco provoca cambios en la concentración de IgE en plasma (Góis-Leandro et al., 2007).

En un estudio con ratas ya citado previamente se vio que tras la estimulación de la secreción de IgG con la inoculación de la vacuna BCG (*Mycobacterium bovis*), tras 14 días las ratas del grupo control aumentaban un 69% su concentración de IgG en plasma con respecto al primer día, mientras que en los animales entrenados con una rutina de ejercicio moderado se incrementó la concentración de dicha Ig un 135%, es decir, mucho más que en el grupo sedentario (Navarro et al., 2012).

Como se puede contemplar, la variabilidad en la metodología usada por los distintos estudios es enorme y esto hace imposible alcanzar unas conclusiones claras.

4.2. CÓMO AFECTA EL EJERCICIO FÍSICO AERÓBICO AL RIESGO DE SUFRIR UNA INFECCIÓN VÍRICA RESPIRATORIA

4.2.1. Infecciones respiratorias comunes y ejercicio físico

Existen más de 200 tipos de virus causantes del resfriado común, entre los que destacan la familia Rinovirus (Spence et al., 2007). Tras las lesiones, los síntomas respiratorios son la segunda causa de malestar médico en deportistas, normalmente asociados a infecciones víricas (Colbey et al., 2018; Gleeson y Pyne, 2015). En contraste, algunos estudios defienden que solo un porcentaje relativamente pequeño (30-60%) de las incidencias de síntomas respiratorios que se dan en atletas tiene origen infeccioso, nombrando entre otras posibles etiologías la exposición a alérgenos o la broncoconstricción por la sequedad de mucosa producida por la hiperventilación (Spence et al., 2007; Cox et al., 2008).

Según una revisión realizada por Nieman (1997), la relación existente entre la intensidad del EF y el riesgo de sufrir una infección en el tracto respiratorio superior (ITRS) sigue un modelo en forma de “J” (Figura 9). De esta forma, el ejercicio moderado y de forma regular disminuiría el riesgo de sufrir ITRS mientras que el ejercicio a alta intensidad lo aumentaría. Lo mismo argumentan en su revisión Colbey y colaboradores (2018), que exponen que en periodos de altas cargas y de competición el riesgo de ITRS es mayor. Esto es debido a lo que se conoce como “ventana abierta”, nombre que hace referencia al periodo de tiempo tras un esfuerzo considerable en el que, como ya se ha descrito en el apartado anterior, varios componentes del SI se ven afectados negativamente (Rahmati-Ahmadabad y Hosseini, 2020; Nieman, 1997). Además de esto, la hiperventilación durante la práctica deportiva intensa también puede producir sequedad y alteración de las propiedades físicas de las membranas mucosas (Peters, 1990) y en la microbiota de las vías respiratorias (Colbey et al., 2018) que faciliten la entrada de patógenos.

Por ejemplo, un estudio realizado en 2311 maratonianos recogió que durante la semana posterior a una prueba el 12´9% de los participantes presentaron síntomas comunes de ITRS frente al 2´2% del grupo que no corrió la carrera (Nieman et al., 1990). Lo mismo se observó en 150 corredores de ultramaratón (56 Km) a los que se monitorizaron durante las dos semanas siguientes, siendo esta vez los porcentajes de 33´3 y 15´3% (Peters y Bateman, 1983). Además, se describieron más casos de ITRS entre los más rápidos. En otra investigación muy parecida del mismo autor realizada algunos años después, también en ultramaratonianos, se obtuvieron resultados muy parecidos: 28´7% de los corredores presentaron ITRS en las siguientes dos semanas y solo 12´9% del grupo control enfermó (Peters, 1990).

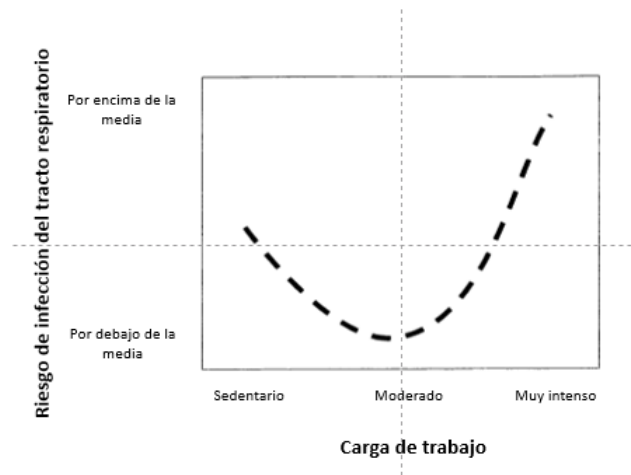


Figura 9. Modelo en “J” de la relación entre riesgo de ITRS y carga de trabajo durante el ejercicio
(Figura adaptada del artículo de Nieman, 1997).

Según Linde, largos periodos de ejercicio intenso sin la adecuada recuperación también afectan al número de veces que enfermamos en dicho periodo, como comprobó tras contabilizar los casos de ITRS durante un año en orientadores de élite daneses y los de un grupo control del mismo sexo, edad y ocupación, siendo 2’5 y 1’7 las veces que contrajeron la enfermedad, respectivamente (Linde, 1987).

En contraposición a esto encontramos un artículo de Mackinnon y Hooper. En él se describió que de 24 nadadores que se expusieron a cuatro semanas de entrenamientos de alta intensidad, ocho de ellos presentaron síntomas específicos del síndrome de sobreentrenamiento. Pues bien, lo sorprendente es que de esos ocho solo uno (12’5%) sufrió ITRS, mientras que los 16 restantes que se encontraban en condiciones óptimas de entrenamiento, nueve (56%) enfermaron, haciendo un total de 10 los casos de ITRS. Los autores defendieron sus resultados alegando que realmente en ningún estudio se tenía en cuenta el posible estado o no de sobreentrenamiento en los deportistas, solo la carga de intensidad en el entrenamiento, y que, por tanto, no hay ninguna evidencia previa que justifique que el sobreentrenamiento aumente el riesgo de ITRS (Mackinnon y Hooper, 1996). Otra posible explicación a esos datos es la poca fiabilidad estadística debido a la pequeña muestra.

Como siempre, el ejercicio moderado conduce a la obtención de resultados opuestos a los del ejercicio intenso. Por ejemplo, en un estudio de 273 personas que participaron en carreras más breves a las anteriormente nombradas (5, 10 y 21 Km) no se mostró aumento en la incidencia de ITRS en la semana posterior (Nieman et al., 1989). Nieman concluyó que el

aumento del riesgo de enfermedad depende por tanto de la distancia de la prueba y que solo aquellas competiciones verdaderamente arduas como los maratones o ultramaratones aumentan los casos de ITRS (Nieman, 1997). En esta misma investigación también se monitorizaron los casos de ITRS los dos meses previos a las pruebas. Los datos recogidos fueron que el 25% de los corredores que recorrían más de 25 Km a la semana (media 42 Km) presentaron al menos un episodio de la enfermedad frente al 34'3% de aquellos que corrían menos de 25 Km por semana (media 12 Km). Esto sugiere que los corredores más regulares sufren menos infecciones (Nieman et al., 1989).

Igualmente, en una investigación de cinco meses en ciclistas y triatletas en la que se establecieron tres grupos de personas resultó que el grupo de élite presentó mayor incidencia de síntomas respiratorios (21 casos de 32 sujetos) seguido del grupo sedentario (9 de 20) y, por último, el conjunto de deportistas que realizaban ciclismo y triatlón por recreación (7 de 31) (Spence et al., 2007). Estos resultados están en concordancia con los de Linde y también reflejarían una curva en forma de "J" como la que defendía Nieman (Nieman, 1997; Linde, 1987).

En una encuesta realizada a 750 atletas máster, el 76% de los individuos indicaron que se sentían menos vulnerables a infecciones víricas que sus compañeros sedentarios (Shephard et al., 1995).

En una investigación que tuvo una duración de 15 semanas en mujeres que caminaron 45 minutos, cinco días a la semana, se recogió que la media de días con síntomas de estas mujeres (3'6 días) era menor que la del grupo control (7'0 días) (Nieman et al., 1990).

Por otro lado, en 42 mujeres ancianas se estudió durante los meses de otoño el riesgo de ITRS y se obtuvo los siguientes resultados: en mujeres que ya hacían deporte previamente al estudio solo el 8% enfermó, en el grupo de mujeres que pasaron el periodo del análisis realizando rutinas de paseo el 21% desarrollaron síntomas y, por último, en el grupo sedentario el 50% de los sujetos enfermaron (Nieman et al., 1993).

4.2.2. Infección por coronavirus y ejercicio físico

Debido a los recientes acontecimientos dados a nivel mundial relacionados con el nuevo coronavirus, apodado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como SARS-CoV-2, se le ha querido dedicar un apartado en este trabajo.

El virus SARS-CoV-2 apareció por primera vez a finales del pasado 2019 en Wuhán, capital de Hubei, China. Es el agente causal de la enfermedad infecciosa del coronavirus (*Coronavirus infectious disease, COVID*)-19. Rápidamente se extendió por todo el país y acabó atravesando fronteras y expandiéndose por todo el mundo, llegando a ser declarada la COVID-19 como pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020 (www.who.int/es).

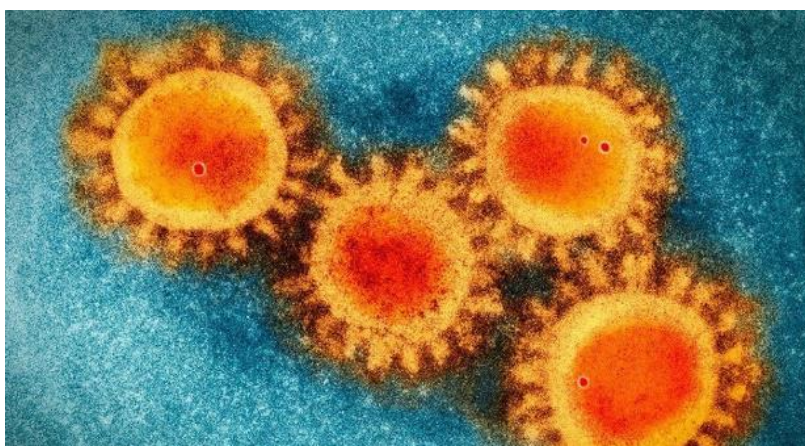


Figura 10: El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 al microscopio electrónico de transmisión (coloreado artificialmente).

Sus principales síntomas son fiebre, tos seca, disnea, cansancio, dolor de cabeza, dolor de garganta, anosmia, ageusia, diarrea, náuseas, mialgia y artralgia (Cipollaro et al., 2020; www.mscbs.gob.es). Sin embargo, en pacientes de riesgo los síntomas pueden agravarse conduciendo a una posible necesidad de hospitalización e incluso la muerte (Zbinden-Foncea et al., 2020).

Algunos de los principales factores de riesgo para esta enfermedad son la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, entre otros (Zbinden-Foncea et al., 2020; Rahmati-Ahmadabad y Hosseini, 2020). Estas tres patologías tienen en común que suelen presentar un estado de baja inflamación continua en el individuo, con marcadores de inflamación elevados de forma constante (Zbinden-Foncea et al., 2020).

Por otro lado, se ha comprobado que la mayoría de las hospitalizaciones ocurren durante el proceso que se conoce como “tormenta de citoquinas” (Zbinden-Foncea et al., 2020; Bhatia et al., 2020). Es un síndrome que tiene lugar entre el séptimo y décimo día del comienzo de los

síntomas y puede producir daños severos e irreparables en el pulmón. Se produce por la elevación de los niveles de IL-6, IL-10 y TNF α , cuyos picos además coinciden con el pico de los síntomas (Zbinden-Foncea et al., 2020). El mecanismo por el que se desencadena esta respuesta aún es desconocido, pero se cree que es debido al daño celular del virus en el pulmón (mediado por su unión con el receptor ACE2) y por la unión a *toll-like receptors* (TLR), lo que desencadenaría una respuesta inmunológica descontrolada (Zbinden-Foncea et al., 2020).

El EF moderado regular mejora el perfil inflamatorio y disminuye el riesgo de infección vírica como ya se ha descrito anteriormente. Igualmente, también se ha explicado el efecto contrario del ejercicio intenso. Debido a todo esto, El Colegio Americano De Medicina Deportiva (*American College of Sports Medicine, ACSM*) y la Sociedad Brasileña De Medicina Del Ejercicio Y Del Deporte (*Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte, SBMEE*) recomiendan la práctica de ejercicio moderado durante el brote para fortalecer el SI y disminuir la morbimortalidad asociada a la COVID-19. Sin embargo, instan a detener la práctica deportiva con la aparición de síntomas (Oliveira et al., 2020) (Tabla 4).

Otras revisiones también coinciden en la recomendación de ejercicio regular previo a la infección como medida de prevención (Zbinden-Foncea et al., 2020; Rahmati-Ahmadabad y Hosseini, 2020). También algunos autores recomiendan evitar la práctica de EF intenso durante el brote para evitar el efecto perjudicial que supone para el SI (la “ventana abierta” anteriormente mencionada) y así disminuir el riesgo de infección o el desarrollo de una enfermedad más severa de lo esperado en el caso de que se hubiera estado en periodo de incubación durante la realización del ejercicio (Rahmati-Ahmadabad y Hosseini, 2020; Bhatia et al., 2020).

Según la revisión de Bhatia y colaboradores (2020), los casos positivos que presenten síntomas deben cesar la práctica deportiva hasta transcurridos siete días de la desaparición de los síntomas y volver de forma gradual a los entrenamientos, lo que concuerda con las recomendaciones del ACSM y la SBMEE. También apoyan los beneficios del EF moderado regular. En el caso de los asintomáticos, aconsejan el reposo durante siete días o la realización de ejercicio muy suave que no implique un esfuerzo a nivel cardiopulmonar, como caminar o estirar, y obviamente el aislamiento del individuo (Bhatia et al., 2020). Lo mismo recomienda el ACSM (Oliveira et al., 2020).

Al ser la enfermedad del SARS-CoV-2 tan reciente, todas estas recomendaciones se basan en revisiones de estudios previos en otras infecciones víricas. Por ejemplo, una investigación de la

epidemia de gripe en Hong Kong del año 1998 demostró un aumento de la supervivencia al brote en aquellas personas que realizaban ejercicio con una frecuencia baja-media con respecto a las sedentarias (Wong et al., 2008).

Recomendaciones en el EF durante de pandemia de COVID-19	
Positivos sintomáticos	Cese de la actividad deportiva hasta 7 días posteriores de la remisión de los síntomas. Incorporación gradual a los entrenamientos, posterior a prueba con resultado negativo.
Positivos asintomáticos	Cese de la actividad deportiva durante 7 días o realización de ejercicio muy suave que no implique esfuerzo del sistema cardiopulmonar (andar, estirar, etc.).
Negativos	Realización de EF moderado de forma regular (varias veces a la semana). Evitar EF intenso.

Tabla 4. Recomendaciones en el EF durante de pandemia de COVID-19. (Tabla creada a partir de la información obtenida de Zbinden-Foncea et al., 2020; Rahmati-Ahmadabad y Hosseini, 2020; Bhatia et al., 2020; Oliveira et al., 2020)

5. CONCLUSIONES

La información incluida en este trabajo permite concluir los siguientes puntos.

- El EF moderado y de forma regular actúa aportando efectos beneficiosos a las diversas partes del SI que contribuyen a una mejora de la salud, prevención de enfermedades y un retraso en el proceso de inmunosenescencia.
- El EF intenso presenta grandes desventajas para la salud debido a que promueve una respuesta inflamatoria en el organismo provocada por el daño tisular generado en el músculo. Estos efectos producen un deterioro del SI que conducen a un estado de debilidad inmunológica denominado “ventana abierta” y que se extiende durante las horas posteriores a la práctica deportiva aumentando el riesgo de infección. Es necesario encontrar un equilibrio entre la carga de entrenamiento y el descanso de un deportista para preservar su salud.
- Con respecto a la realización de EF durante la pandemia de la COVID-19 se aconseja la práctica de ejercicio moderado en personas sanas mientras que en sujetos infectados se recomienda el cese de toda actividad. En cualquier caso, se desaconseja el ejercicio intenso.
- La gran variedad en los protocolos de entrenamiento en relación al tipo, duración e intensidad del ejercicio, además de las diferencias en el conjunto muestral hace muy difícil la comparativa entre los diversos estudios y sus resultados, y la obtención de conclusiones claras. En muchas líneas investigativas sería conveniente una unificación de criterios para seguir avanzando.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acikgoz O, Aksu I, Topcu A, Muammer-Kayatekin B. Acute exhaustive exercise does not alter lipid peroxidation levels and antioxidant enzyme activities in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neurosci. Lett.* 2006; 406: 148-151.
2. Akimoto T, Kumai Y, Akama T, Hayashi E, Murakami H, Soma R et al. Effects of 12 months of exercise training on salivary secretory IgA levels in elderly subjects. *Br J Sports Med.* 2003; 37(1): 76-79.
3. Barry A, Cronin O, Ryan AM, Sweenwy B, Yap SM, O'Toole O et al. Impact of Exercise on Innate Immunity in Multiple Sclerosis Progression and Symptomatology. *Front. Physiol.* 2016; 7 (194): 1-13.
4. Bauer ME, de la Fuente M. The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence. *Mech. Ageing Dev.* 2016; 158: 27-37.
5. Bhatia RT, Marwaha S, Malhotra A, Iqbal Z, Hughes C, Börjesson M et al. Exercise in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) era: A Question and Answer session with the experts Endorsed by the section of Sports Cardiology & Exercise of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020.
6. Bosch JA, Fischer JE, Fischer JC. Psychologically adverse work conditions are associated with CD8+ T cell differentiation indicative of immunosenescence. *Brain Behav. Immun.* 2009; 23(4): 527-534.
7. Camous X, Pera A, Solana R, Larbi A. NK cells in healthy aging and age-associated diseases. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012: 1-8.
8. Chen R, Zhou H, Beltran J, Malellari L, Chang SL. Differential expression of cytokines in the brain and serum during endotoxin tolerance. *J Neuroimmunol.* 2005; 163: 53-72.
9. Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, Oliva F, Maffulli N. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res.* 2020; 15(178).
10. Colbey C, Cox AJ, Pyne DB, Zhang P, Cripps AW, West NP. Upper respiratory symptoms, gut health and mucosal immunity in athletes. *Sports Med.* 2018; 48(1): S65-S77.
11. Cox AJ, Gleeson M, Pyne DB, Callister R, Hopkins WG, Fricker PA. Clinical and laboratory evaluation of upper respiratory symptoms in elite athletes. *Clin J Sport Med.* 2008; 18(5): 438-445.
12. Da Cunha-Neves SJr, Moreno-Lima R, Simões HG, Marques MC, Machado-Reis V, de Oliveira RJ. Resistance exercise sessions do not provoke acute immunosuppression in older women. *J Strength Cond Res.* 2009; 23(1): 259-265.

13. Doan T. *Inmunología*. 2ª edición. Barcelona: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
14. Engels HJ, Kendall BJ, Fahlman MM, Gothe NP, Bourbeau KC. Salivary immunoglobulin A in healthy adolescent females: effects of maximal exercise, physical activity, body composition and diet. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018; 58(7-8): 1096-1101.
15. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G et al. Shortage of circulating naive CD8⁺ T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood*. 2000; 95 (9): 2860–2868.
16. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69(S1): S4-S9.
17. Freidenreich DJ, Volek JS. Immune Responses to Resistance Exercise. *EIR*. 2012; 18: 8-41.
18. Fülöp T, Larbi A, Pawelec G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. *Front. Immunol*. 2013; 4(271): 1-9.
19. Gayoso I, Sánchez-Correa B, Campos C, Alonso C, Pera A, Casado JG et al. Immunosenescence of human Natural Killer cells. *J Innate Immun*. 2011; 3(4): 337–343.
20. Gleeson M, Pyne DB. Respiratory inflammation and infections in high-performance athletes. *Immunol Cell Biol*. 2016; 94(2): 124-131.
21. Góis-Leandro C, Manhaes R, Nascimento E, Pithon-Curi TC, Curi R. Adaptative mechanisms of the immune system in response to physical training. *Rev Bras Med Esporte*. 2007; 13 (5): 311-316.
22. González-Badillo JJ, Sánchez-Medina L, Pareja-Blanco F, Rodríguez-Rosell D. La velocidad de ejecución como referencia para la programación, control y evaluación del entrenamiento de fuerza. 1ª edición. Pamplona: Ergotech Consulting, S.L.; 2017.
23. Gordon PM, Liu D, Sartor MA, IglayReger HB, Pistilli EE, Gutmann L et al. Resistance exercise training influences skeletal muscle immune activation: a microarray análisis. *J Appl Physiol*. 2012; 112: 443-453.
24. Herrero-Fernández I, Rosado-Sánchez I, Álvarez-Ríos AI, Galvá MI, De Luna-Romero M, Sanbonmatsu-Gámez S et al. Effect of homeostatic T-cell proliferation in the vaccine responsiveness against influenza in elderly people. *Immun. Ageing*. 2019; 16(14): 1-12.
25. Hoffman-Goetz L, Pervaiz N, Packer N, Guan J. Freewheel training decreases pro- and increases anti-inflammatory cytokine expression in mouse intestinal lymphocytes. *Brain Behav Immun*. 2010; 24(7): 1105-1115.
26. Klentrou P, Cieslak T, MacNeil M, Vintinner A, Plyley M. Effect of moderate exercise on salivary immunoglobulin A and infection risk in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2002; 87(2): 153-158.

27. Linde F. Running and upper respiratory tract infections. *Scand J Sport Sci.* 1987; 9: 21-23.
28. Luz-Correa B, Ornaghi AP, Cerutti-Muller G, Engroff P, Pestana-Lopes R, Gomes I et al. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with Cytomegalovirus, poor cognitive and functional states in older adults. *Neuroimmunomodulation.* 2014; 21(4): 206-212.
29. Mackinnon LT, Hooper SL. Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1996; 28(3): 285-290.
30. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. ¿Cuáles son los síntomas de la COVID-19? Publicado el 19 de mayo de 2020 [en línea]. [Consultado en junio de 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/img/COVID19_sintomas.jpg
31. Minuzzi LG, Rama L, Chupel MU, Rosado F, Dos Santos JV, Simpson R et al. Effects of lifelong training on senescence and mobilization of T lymphocytes in response to acute exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2018; 24: 72-84.
32. Mooren FC, Lechtermann A, Völker K. Exercise-induced apoptosis of lymphocytes depends on training status. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(9): 1476-1483.
33. Moraes H, Aoki MS, Freitas CG, Arruda A, Drago G, Moreira A. SIgA response and incidence of upper respiratory tract infections during intensified training in youth basketball players. *Biol Sport.* 2017; 34(1): 49-55.
34. Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H, Grundtman C, Gernapudi R, Esbjörnsson M et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med.* 2010; 16(11-12): 455-464.
35. Navalta JW, Mohamed R, El-Baz A, McFarlin BK, Lyons TS. Exercise-induced immune cell apoptosis: image-based model for morphological assessment. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 110: 325-331.
36. Navarro F, Villa Nova A, Borges-Pereira G, Carvalho-Araújo R, Soares-Almeida S, Rocha-Moraes M et al. Moderate exercise increases the metabolism and immune function of lymphocytes in rats. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 113 (5): 1343-1352.
37. Nieman D. Risk of Upper Respiratory Tract Infection in Athletes: An Epidemiologic and Immunologic Perspective. *J. Athl. Train.* 1997; 32(4): 344-349.
38. Nieman DC, Henson DA, Dumke CL, Lind RH, Shooter LR, Gross SJ. Relationship between salivary IgA secretion and upper respiratory tract infection following a 160-km race. *J Sports Med Phys Fitness.* 2006; 46(1): 158-162.
39. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, Warren BJ, Dotson RC, Butterworth DE et al. Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25(7): 823-831.

40. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness*. 1990; 30(3): 316-328.
41. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *J Sport Med Phys Fit*. 1989; 29(3): 289-296.
42. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, Balk-Lamberton AJ, Yang H, Chritton DB et al. The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med*. 1990; 11(6):467-473.
43. Nunes JA, Crewther BT, Ugrinowitsch C, Tricoli V, Viveiros L, De Rose Jr D. Salivary hormone and immune responses to three resistance exercise schemes in elite female athletes. *J. Strength Cond. Res*. 2011; 25 (8): 2322-2327.
44. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010: 1-7.
45. Oliveira-Neto L, Deuel V, Barreto-Schuch F, Costa-Lima K. Coronavirus Pandemic (SARS-COV-2): Pre-Exercise Screening Questionnaire (PESQ) for Telepresential Exercise. *Front. Public Health*. 2020; 8(146).
46. Organización Mundial de la Salud (OMS). COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. Actualizado el 27 de abril de 2020 [en línea]. [Consultado en junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
47. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Klarlund-Pedersen B. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J. Physiol*. 1997; 515(1): 287-291.
48. Packer N, Pervaiz N, Hoffman-Goetz L. Does exercise protect from cognitive decline by altering brain cytokine and apoptotic protein levels? A systematic review of the literature. *Exerc Immunol Rev*. 2010; 16: 138-162.
49. Pérez-Pérez F. Sistema inmunológico y envejecimiento - Inmunosenescencia. VI Congreso Nacional de Organizaciones de Mayores. Valladolid, julio de 2003.
50. Pervaiz N, Hoffman-Goetz L. Immune Cell Inflammatory Cytokine Responses Differ Between Central and Systemic Compartments in Response to Acute Exercise in Mice. *Exerc Immunol Rev*. 2012; 18: 142-157.
51. Peters EM. Altitude fails to increase susceptibility of ultramarathon runners to post-race upper respiratory tract infections. *S Afr J Sports Med*. 1990; 5(2):4-8.
52. Peters M, Bateman ED. Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. *SA Medical Journal*. 1983; 64: 582-584.

53. Pizza FX, Koh TJ, McGregor SJ, Brooks SV. Muscle inflammatory cells after passive stretches, isometric contractions, and lengthening contractions. *J Appl Physiol.* 2002; 92(5): 1873-1878.
54. Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev.* 2009; 15: 6-41.
55. Pourvagher MJ, Gaeini AA, Ravasi AA, Kordi MR, Shaykh-Aleslam D. The Effects of Training Time on Serum Immunoglobulin Alterations and Cortisol Testosterone Responses in Male Athlete Students. *World J. Sport Sci.* 2008; 1(1): 12-16.
56. Quevedo-Jerez K, Nursing BS, Gil-Rey E, Maldonado-Martín S, Herrero-Román F. Exercise-Intensity Adherence During Aerobic Training and Cardiovascular Response During Resistance Training in Cancer Survivors. *Strength Cond Res.* 2019; XX(X): 1-8.
57. Radák Z, Asano K, Kizaki T, Oh-ishi S, Inoue M, Ohno H. Acute bout of exercise does not alter the antioxidant enzyme status and lipid peroxidation of rat hippocampus and cerebellum. 1995; 2(4):243-245.
58. Rahmati-Ahmadabad S, Hosseini F. Exercise against SARS-CoV-2 (COVID-19): Does workout intensity matter? (A mini review of some indirect evidence related to obesity). *Obesity Medicine.* 2020.
59. Roederer M, Dubs JG, Anderson MT, Raju PA, Herzenberg L., Herzenber LA. CD8 naive T cell counts decrease progressively in HIV-infected adults. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2061–2066.
60. Romero S, Carrasco L, Sañudo B, Chacón F. Actividad física y percepción del estado de salud en adultos sevillanos. *Rev.int.med.cienc.act.fís.deporte.* 2010; 10 (39): 380-392.
61. Sato H, Adachi E, Lim LA, Koga M, Koibuchi T, Tsutsumi T et al. CD4/CD8 ratio predicts the cellular immune response to acute hepatitis C in HIV-coinfected adults. *J. Infect. Chemother.* 2019; 25(8): 646–648.
62. Saurwein-Teissl M, Lung TL, Marx F, Gschösser C, Asch E, Blasko I et al. Lack of antibody production following immunization in old age: association with CD8(+)CD28(-) T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2 cytokines. *J Immunol.* 2002; 168(11): 5893-5899.
63. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 875-887.
64. Shephard RJ, Kavanagh T, Mertens DJ, Qureshi S, Clark M. Personal health benefits of Masters athletics competition. *Br. J. Sp. Med.* 1995; 29(1): 35-40.

65. Simpson RJ, Bigley AB, Spielmann G, La Voy E, Kunz H, Bollard CM. Human cytomegalovirus infection and the immune response to exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2016; 22: 8-26.
66. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 135: 355-380.
67. Slivka DR, Hailes WS, Cuddy JS, Ruby BC. Effects of 21 Days of Intensified Training on Markers of Overtraining. *J. Strength Cond. Res.* 2010; 24(10): 2604-2612.
68. Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: Effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin. Immunol.* 2012; 24(5): 331-341.
69. Spence L, Brown WJ, Pyne DB, Nissen MD, Sloots TP, McCormack JG et al. Incidence, Etiology, and Symptomatology of Upper Respiratory Illness in Elite Athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39(4): 577-586.
70. Spielmann G, McFarlin BK, O'Connor DP, Smith P, Pircher H, Simpson R. Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. *Brain Behav Immun.* 2011; 25: 1521-1529.
71. Steensberg A, Dalsgaard MK, Secher NH, Pedersen BK. Cerebrospinal fluid IL-6, HSP72, and TNF-alpha in exercising humans. *Brain Behav Immun.* 2006; 20(6): 585-589.
72. Steensberg A, Dyhr-Toft A, Schjerling P, Halkjaer-Kristensen J, Klarlund-Pedersen B. Plasma interleukin-6 during strenuous exercise: role of epinephrine. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 281: 1001-1004.
73. Steerenberg PA, Van Asperen IA, Van Nieuw-Amerongen A, Biewenga A, Mol D, Medema GJ. Salivary levels of immunoglobulin A in triathletes. *Eur J Oral Sci.* 1997; 105(4): 305-309.
74. Summan M, Warren GL, Mercer RR, Chapman R, Hulderman T, Van Rooijen N et al. Macrophages and skeletal muscle regeneration: a clodronate-containing liposome depletion study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 290(6): R1488-R1495.
75. Trochimiak T, Hübner-Woźniak E. Effect of exercise on the level of immunoglobulin a in saliva. *Biol Sport.* 2012; 29(4): 255-261.
76. Wikby A, Mansson IA, Johansson B, Strindhall J, Nilsson SE. The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20–100 years of age. *Biogerontology.* 2008; 9: 299-308.
77. Wong CM, Lai HK, Ou CQ, Ho SY, Chan KP, Thach TQ et al. Is exercise protective against influenza-associated mortality? *PLoS One.* 2008; 3(5): e2108.
78. Zbinden-Foncea H, Francaux M, Deldicque L, Hawley JA. Does high cardiorespiratory fitness confer some protection against pro-inflammatory responses after infection by SARS-CoV-2? 2020.