

## 2. ADAPTACIONES FISIOLÓGICAS AL ENTRENAMIENTO DEL CICLISTA





2.1. ADAPTACIONES CARDIOVASCULARES

D. Luis Serratos Fernández, D<sup>a</sup>. Araceli Boraita Pérez

2.2. ADAPTACIONES NEUROMUSCULARES

D. José Antonio López Calbet, D. Javier Chavarren Cabrero

2.3. ADAPTACIONES HEMATOLÓGICAS Y CONTROLES  
SANGUÍNEOS EN EL CICLISMO PROFESIONAL

D. José Gerardo Villa Vicente

2.4. ADAPTACIONES INMUNOLOGICAS

D. Alfredo Córdova Martínez

## 2.4. Adaptaciones inmunológicas

**Alfredo Córdova Martínez**

El ejercicio físico se asocia a variaciones del comportamiento fisiológico, psicológico, del sistema neuroendocrino y del sistema inmunológico<sup>1-7</sup>. El ciclismo, por sus características y su reconocimiento social es uno de los deportes que permite una gran adaptación del individuo al deporte y que, por tanto, es practicado por grandes grupos de población. Son muchos los estudios que han mostrado que la práctica deportiva habitual conlleva diversos beneficios, entre los que se puede destacar: mejoría del sistema cardiovascular, de la función respiratoria y del tono muscular; disminuye el estrés, mejora el estado de ánimo y favorece la estabilidad emocional; mejora el control metabólico, el peso corporal, etc., todo ello reflejado en una mayor productividad en el trabajo<sup>1</sup>. También existen otras consecuencias de compleja significación como la mejora de la función inmunológica y la mayor resistencia de los deportistas a las infecciones<sup>1</sup>.

La inmunidad es un estado o capacidad de defensa que posee el organismo humano para hacer frente a la acción de sustancias extrañas o antigénicas, de no importa qué naturaleza. En función de los componentes del sistema inmunitario, las respuestas inmunitarias específicas se clasifican en dos tipos:

- a. *“Inmunidad humoral”*, mediada por moléculas de la sangre (anticuerpos producidos por los linfocitos B) responsables del reconocimiento específico y de la eliminación de antígenos. Estos anticuerpos pueden transferirse a individuos no inmunizados por medio de componentes celulares de la sangre (plasma o suero).
- b. *“Inmunidad celular”*, mediada por células llamadas linfocitos T. Puede transferirse a individuos nativos con células procedentes de individuos inmunizados<sup>1,7,8</sup> (Tabla 2.4.1).

El sistema inmune incluye muchos tipos celulares que cooperan en las respuestas inmunes. Los linfocitos T regulan, cooperan y suprimen estas res-

Tipo de inmunidad	Características
Inmunidad Activa	Respuesta inmune específica en un individuo estimulado por exposición a un antígeno extraño.
Inmunidad Pasiva	La inmunidad específica se transfiere por células o suero de un individuo inmunizado a un individuo virgen para ese antígeno. Método útil para conferir rápida resistencia a un antígeno.
Inmunidad Humoral	Mediada por moléculas circulantes o anticuerpos responsables de reconocimiento específico y la eliminación de antígenos.
Inmunidad Celular	Mediada por linfocitos T

**Tabla 2.4.1.** Tipos de Inmunidad específica

puestas inmunes. Se encargan de reconocer antígenos en la superficie de otras células y determinan la especificidad de la respuesta (contra qué antígenos se dirige). Por su parte, los linfocitos B reconocen antígenos en los fluidos extracelulares y producen anticuerpos. Otras células inmunocompetentes interaccionan con los linfocitos, les presentan antígenos y median las funciones efectoras. Las células estromales y epiteliales de los órganos linfáticos crean los microambientes idóneos para el desarrollo y la función de las células inmunocompetentes<sup>1,7,8</sup>.

Las células inmunocompetentes antígeno-específicas se extravasan en los lugares donde se reúnen los antígenos recolectados por las células presentadoras de antígeno (APC) profesionales. Las APC portadoras de antígenos se concentran en los órganos linfoides secundarios y en tejidos paralinfoides de órganos que sufren inflamación crónica. Los linfocitos T novatos (sin contacto previo con el antígeno) y la mayoría de los linfocitos T memoria sólo pueden extravasarse en vasos especializados de los órganos linfoides (vénulas endoteliales altas). Los procesos de recirculación devuelven estas células antígeno-específicas al sistema circulatorio sanguíneo a través de la red vascular linfática<sup>7</sup>.

Los linfocitos T efectores pueden extravasarse en cualquier vena postcapilar de los tejidos no linfoides, especialmente cuando éstos están inflamados. En situaciones normales, las células no antígeno-específicas que se extravasan no recirculan de igual modo que los linfocitos. Algunos tipos de leucocitos, como los neutrófilos y los eosinófilos, permanecen en el circuito vascular hasta que el endotelio vascular activado estimula su activación, extravasación, liberación de

productos microbicidas y su posterior suicidio celular programado por mecanismos de apoptosis<sup>7</sup>.

Otros tipos de leucocitos, como los monocitos y los basófilos, mantienen formas jóvenes circulantes en sangre que se extravasan en respuesta a la inflamación. Estos tipos tienen también formas celulares residentes en los tejidos, son los macrófagos y los mastocitos, respectivamente, que contribuyen a dar la alarma inflamatoria en los tejidos. Las células de la línea celular monocito-macrófago-célula dendrítica pueden captar antígenos en los tejidos inflamados y emigrar a los ganglios donde presentarán antígenos a los linfocitos T<sup>5,7</sup>.

Por su parte, diversas familias moleculares participan en las respuestas inmunes. Podemos diferenciar las moléculas que sirven para la comunicación de señales (citocinas y moléculas de histocompatibilidad) de aquellas moléculas efectoras cuya misión es destruir al antígeno (complemento y anticuerpo). Las citocinas y las moléculas de histocompatibilidad participan en la comunicación entre distintas células del sistema inmune. Las citocinas son mediadores solubles no antígeno-específicos mientras que las moléculas de histocompatibilidad sirven de vehículo para la presentación de antígenos a los linfocitos T. El sistema de complemento se une de modo covalente a los patógenos y forma poros en sus membranas. Los anticuerpos reconocen de modo antígeno-específico a los patógenos y reclutan a otras moléculas (complemento) y células (fagocíticas y exocíticas) contra él<sup>2,5,7</sup>.

Las citocinas presentan una serie de características funcionales comunes. Su secreción es un suceso breve y autolimitado. En general, no se almacenan en la célula, y su síntesis se inicia por una nueva transcripción génica de corta duración. El radio de acción de las citocinas es corto, siendo su modo de acción autocrino, yuxtacrino o paracrino. Producen sus efectos uniéndose a receptores específicos de alta afinidad para alterar los patrones de expresión génica en las células<sup>2,5,7</sup>.

La función de las moléculas de histocompatibilidad es la presentación antigénica a los linfocitos T. La expresión de las moléculas de histocompatibilidad en las células presentadoras de antígeno se regula por citocinas. Las moléculas de histocompatibilidad pueden ser de dos tipos: de clase I y de clase II<sup>1,7</sup>.

El complemento es un sistema formado por enzimas proteolíticas, proteínas reguladoras y proteínas capaces de lisar células insertándose en sus mem-

branas. Los productos de la activación del complemento estimulan la quimiotaxis, la inflamación y la fagocitosis<sup>1,7</sup>.

Los anticuerpos (inmunoglobulinas), además de ser los receptores de las células B para el antígeno, son moléculas secretadas que participan en la respuesta efectora. Están compuestos por dos cadenas pesadas y dos ligeras unidas por puentes disulfuro. Cada cadena está constituida por dominios encadenados entre sí. La cadena ligera consta de un dominio variable (aminoterminal) que determina la especificidad antigénica y de un dominio constante (carboxiterminal). Hay dos tipos de cadenas ligeras. La cadena pesada consta de un dominio variable (también aminoterminal) que determina la especificidad antigénica y de 3 ó 4 dominios constantes<sup>1,7</sup>.

El tipo de cadena pesada define el isotipo de la inmunoglobulina y determina sus funciones inmunológicas. La IgM activa el complemento en el espacio intravascular. La IgA está presente en suero y en secreciones de mucosas. La IgE media la reacciones de liberación de histamina en respuesta a antígenos y alérgenos. La IgG es el tipo de inmunoglobulina más abundante en el suero. Varios isotipos de IgG (IgG1, IgG2 e IgG3) fijan complemento. Otro isotipo, la IgG4, no fija complemento y su función es neutralizar moléculas de antígeno<sup>1,9,10</sup> (Tabla 2.4.2).

Tipo de Ig Subtipos	IgG (85%)				IgA (8%)		IgM	IgD	IgE	
	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>3</sub>	IgG <sub>4</sub>	IgA <sub>1</sub>	IgA <sub>2</sub>				
Ig. Totales (%)	50	25	5	2	7	1	7	<1	<1	
[ ] sérica (mg/100ml)	800	400	70	40	300	40	100	3	0.01	
Vida media (días)	21	21	7	21	6	6	5	3	2.5	
Paso placenta	+	±	+	+	-	-	-	-	-	
Tamaño molecular	150				150	300	400	950	180	190
Estructura	monómero				mono, di o tripenta		mono	mono		
Bisagra	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	
Función	Fija complemento (C) (no) Activa fagocitosis				Protección de secreciones		Fija (C) en compartimento intravascular	Receptor células B	Res-puesta a alérgenos	

Tabla 2.4.2. Inmunoglobulinas, tipos y características

## EFFECTOS DEL EJERCICIO Y LAS HORMONAS DE ESTRÉS SOBRE EL SISTEMA INMUNE

El estudio del efecto del entrenamiento mediante el ejercicio intensivo sobre la inmunidad requiere dos definiciones operativas: el volumen y la intensidad incluidos en las tandas de entrenamiento, y el nivel inicial de forma física de los sujetos estudiados<sup>1,4,6,11</sup>. De cualquier modo, actualmente no hay duda de la interacción entre los diferentes sistemas de regulación en el organismo (sistema neuroendocrinoinmunológico), que durante la actividad física, y especialmente en deportes tan exigentes como el ciclismo, se pone más de relevancia su papel<sup>5,7</sup> (Figura 2.4.1).

Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y la hormona del crecimiento (GH) pueden mediar los efectos inmediatos del ejercicio sobre las poblaciones linfocitarias y de neutrófilos respectivamente, mientras que el cortisol jugaría un papel importante en el mantenimiento de la neutrofilia y la linfopenia tras ejercicio intenso y prolongado<sup>2,5,7</sup>:

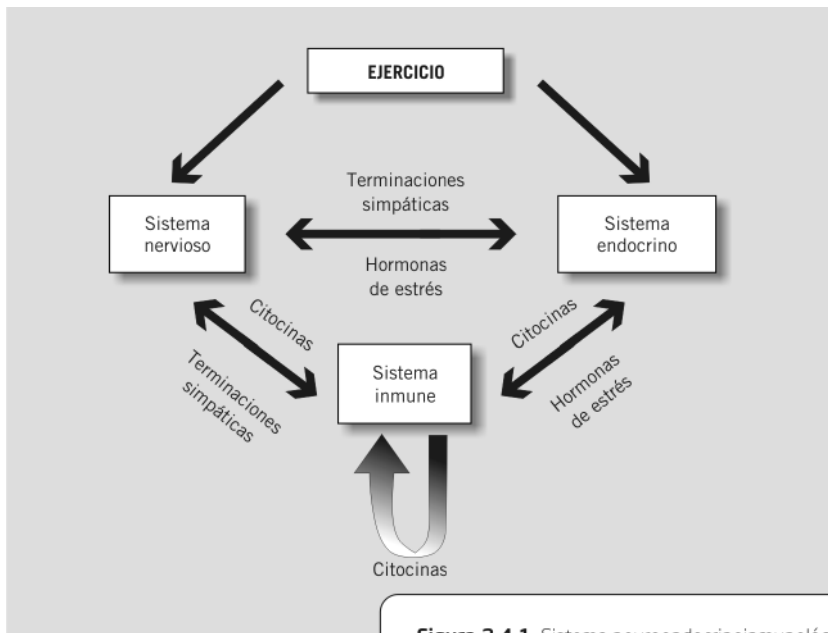


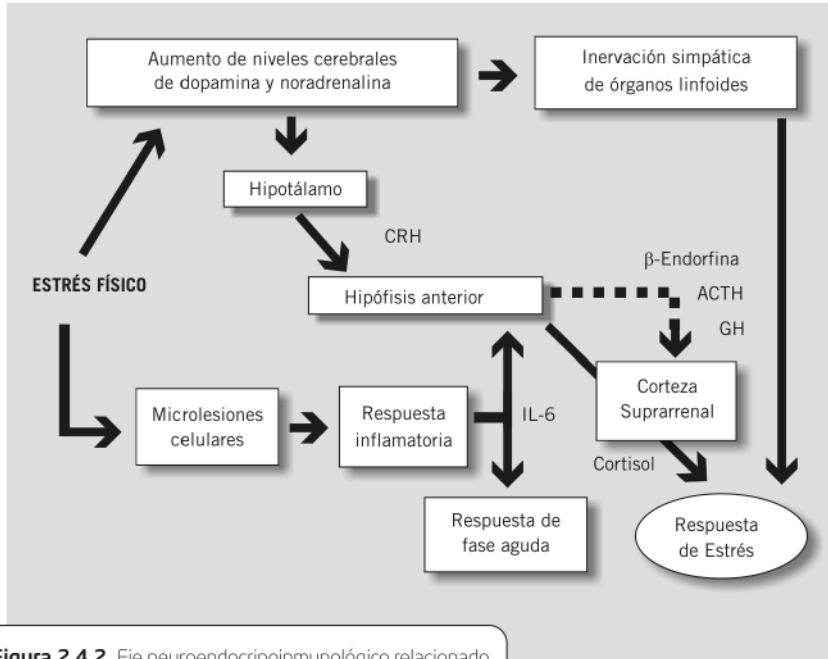
Figura 2.4.1. Sistema neuroendocrinoinmunológico

- a. La secreción de cortisol y catecolaminas provocada por el estrés térmico y físico tiene efectos sobre la expresión de moléculas de adhesión en leucocitos y endotelio, por lo que alteran los procesos de infiltración leucocitaria. Las catecolaminas inducen la demarginación de los linfocitos desde el endotelio de regiones pulmonares pobremente perfundidas hacia la circulación periférica, donde contribuyen al aumento de las cifras leucocitarias<sup>2,5,7</sup>. El ejercicio moderado aumenta el recuento de leucocitos, hecho que puede estar relacionado con la secreción de noradrenalina. Sin embargo, el ejercicio más intenso provoca secreción de adrenalina<sup>10</sup>. Al continuar el ejercicio, las concentraciones de cortisol aumentan, induciendo un influjo de neutrófilos procedentes de la médula ósea y la extravasación de poblaciones linfocitarias y monocitarias<sup>2,5,7</sup>.
- b. En cuanto a la ACTH (hormona adrenocorticotropa), ésta aumenta ya con el ejercicio de intensidad moderado (15%). El ejercicio de alta intensidad produce incrementos aún mayores (100%), y el ejercicio extenuante llega a producir aumentos de hasta un 500%<sup>7,12</sup>.
- c. El cortisol, el corticoesteroide primario activo, provoca tanto la migración de células desde la médula ósea a la circulación como su extravasación desde ésta hacia los órganos linfoides y los tejidos inflamados<sup>13</sup>. El ejercicio en situaciones de calor provoca mayores cambios en las concentraciones hormonales y en las poblaciones leucocitarias, induciendo una neutrofilia más acusada. Por el contrario, el ejercicio en agua fría contrarresta parte de la respuesta de estrés inducida por el ejercicio<sup>7,14</sup>.

El cortisol tiene efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, e inhibe la síntesis de IL-1 y TNF. Su análogo de síntesis farmacéutica, la hidrocortisona, también tiene estos efectos inhibidores de la síntesis de citocinas. El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal puede ser afectado por el cortisol y puede afectar a las citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-6 que son capaces de estimular el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, siendo la IL-6 capaz incluso de estimular directamente la corteza suprarrenal<sup>2,7,10</sup> (Figura 2.4.2).

- d. Ejercicios tan cortos como los sprints de alta intensidad de 30 a 60 segundos son capaces de elevar los niveles de GH. Este ascenso depende de la intensidad y duración del ejercicio, de la edad, y del género y la forma física del individuo que realiza el ejercicio. Se ha demostrado





**Figura 2.4.2.** Eje neuroendocrino-inmunológico relacionado con el estrés físico producido por el ejercicio

que la respuesta de GH está linealmente relacionada con la demanda de oxígeno y la intensidad del ejercicio, y así, los ejercicios anaeróbicos producen incrementos de GH mayores que los aeróbicos de intensidad moderada. Dado que durante el ejercicio se produce escasa actividad anabólica, la elevación de GH puede responder a la necesidad de elevar el metabolismo lipídico y conservar la glucosa<sup>5,7</sup>.

La GH provoca también síntesis proteica y crecimiento celular en el músculo, mecanismo que podría ser directo o mediado a través de la estimulación del factor de crecimiento insulina (IGF-I). Sin embargo, los estudios realizados no encuentran efectos consistentes del ejercicio sobre la concentración de IGF, pero sí sobre la afinidad de sus receptores musculares de membrana, que aumenta con el ejercicio <sup>(1,7,15)</sup>.

En general, el ejercicio intermitente, como las series de velocidad en el entrenamiento, produce una elevación de GH mayor que la inducida por el ejercicio continuo. Esta diferencia se debe a que durante el ejercicio intermitente se alcanzan mayores intensidades de esfuerzo que durante el ejercicio continuo <sup>(12,16,17)</sup>.

- e. La  $\beta$ -endorfina y otros opiáceos endógenos aumentan en suero cuando el ejercicio se realiza por encima de una intensidad y duración umbral (55% a 60%  $\text{VO}_2$  max). Este umbral es similar al de la respuesta de cortisol, que es regulada por la ACTH, molécula que puede ser procesada para producir  $\beta$ -endorfina. Una vez sobrepasado el umbral crítico, la concentración de  $\beta$ -endorfina aumenta hasta 5 veces con respecto al reposo. Tanto los ejercicios cortos y muy intensos como los ejercicios prolongados provocan aumentos de la  $\beta$ -endorfina cuya significación fisiológica ha sido asociada con la regulación cardiovascular y con el metabolismo de la insulina y la glucosa <sup>(7,17,18)</sup>.

La  $\beta$ -endorfina en dosis moderadas aumenta la actividad citotóxica espontánea y la producción de anticuerpos. La activación crónica de estos sistemas por el entrenamiento mantenido fortalece las respuestas de anticuerpos y aumenta la actividad citotóxica espontánea. En cuanto a los mecanismos de defensa humoral, se ha demostrado que en animales de experimentación inmunizados y sometidos a ejercicio, el empleo de nal-trexona inhibe las respuestas secundarias de producción de anticuerpos frente a los antígenos con los que habían sido previamente inmunizados<sup>19,20</sup>. La acción estimulante del ejercicio crónico sobre la actividad citotóxica natural (NK) podría estar mediada por sistemas opiáceos centrales, ya que el ejercicio aumenta la concentración de  $\beta$ -endorfina<sup>17,20,21</sup>.

### **Efecto de los distintos tipos de ejercicio sobre la respuesta de estrés**

No todos los ejercicios producen el mismo nivel de estrés, por lo cual, a continuación se detalla la respuesta neuroendocrina a cuatro tipos de ejercicio:

- ejercicio aeróbico de corta duración,
- ejercicio aeróbico prolongado,
- ejercicio anaeróbico de alta intensidad y corta duración,
- y entrenamiento de resistencia o fuerza.

Algunas hormonas como catecolaminas, ACTH y cortisol, pueden aumentar incluso antes de empezar el ejercicio a consecuencia de mecanismos neuronales relacionados con la ansiedad y el estrés de anticipación<sup>21</sup>. Durante el ejercicio submáximo de corta duración, la mayoría de las hormonas de estrés están aumentadas a consecuencia de la estimulación nerviosa simpática o al efecto

de las catecolaminas. Estos ejercicios de corta duración también provocan una disminución de los niveles de insulina, ya que su producción queda inhibida por el estímulo adrenérgico<sup>17,22,23</sup>.

Tanto los ejercicios de resistencia como los de fuerza se consideran de muy alta intensidad y producen elevaciones más marcadas de las hormonas de estrés: ACTH, cortisol, catecolaminas, GH y prolactina. Esta respuesta aumenta la disponibilidad de recursos energéticos para el ejercicio<sup>7,17</sup>.

El ejercicio prolongado provoca una elevación adicional en las hormonas con efectos sobre el metabolismo y disponibilidad de sustratos energéticos, como cortisol, catecolaminas, GH y glucagón. Dado que el ejercicio prolongado se acompaña de pérdidas de agua, produce elevaciones de la hormona antidiurética y de la aldosterona, ambas relacionadas con el agua y con el balance de electrolitos<sup>17,24,25</sup>.

Por su parte, el entrenamiento tiene profundos efectos sobre el sistema hormonal, hasta tal punto que las concentraciones basales de ACTH, cortisol, catecolaminas, insulina y glucagón son menores en los individuos entrenados. Esta diferencia puede deberse a una mayor disponibilidad de reservas energéticas en el organismo de estos individuos, o a una percepción reducida de los estímulos estresantes vitales. Además, los cambios de las hormonas de estrés en respuesta al ejercicio son menores en individuos entrenados que en individuos sin entrenar, posiblemente debido a que la alteración hormonal refleja el grado de sufrimiento que supone el ejercicio para el individuo que lo ejecuta, y éste es claramente menor para el individuo entrenado<sup>17,21,24,25</sup>.

La liberación de catecolaminas en respuesta a una determinada carga de ejercicio es menor en los individuos entrenados que en los individuos sin entrenar, y la expresión de los  $\beta_2$  receptores por linfocitos y neutrófilos disminuye en individuos entrenados<sup>19,20</sup>. Los cambios de cortisol y de la GH con el ejercicio también son menos acusados en los individuos entrenados<sup>12,17,24,25</sup>.

## **ADAPTACIONES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO CON EL EJERCICIO FÍSICO**

La actividad física conlleva una serie de demandas sobre el organismo que son dependientes del tipo, intensidad y duración del ejercicio, hecho que a su

vez tiene importantes repercusiones sobre la capacidad de respuesta y adaptación del sistema inmunológico del deportista. De modo recíproco, la capacidad de respuesta inmune del deportista repercute sobre su salud y ésta sobre su rendimiento físico<sup>2,7,8</sup>.

En el estudio de las relaciones entre el ejercicio y el sistema inmune, el elemento fundamental que va a determinar su adaptación es la respuesta de estrés originada por la actividad física. Esta respuesta implica a los sistemas nervioso, endocrino e inmune:

- a. el componente nervioso incluye la inervación simpática de la corteza suprarrenal y los ganglios;
- b. el componente endocrino debido a la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y a la producción de las denominadas hormonas de estrés; y
- c. el sistema inmune participa produciendo mediadores inmunes (citocinas) que condicionan la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Actualmente se habla sin ninguna duda de esta relación de los tres sistemas y se refiere al eje neuroendocrino-inmunológico<sup>2,7,10,19</sup>.

En general, el ejercicio intenso, especialmente el que requiere mayor proporción de contracciones excéntricas, induce respuestas inflamatorias transitorias en los músculos ejercitados más intensamente. Esta inflamación corresponde a microtraumatismos musculares y participa en los procesos de reparación, hipertrofia y angiogénesis muscular secundarios al ejercicio (Figura 2.4.3).

Sin embargo, no todas las consecuencias de la inflamación muscular son beneficiosas. La repetición de reacciones inflamatorias intensas, provocadas por cargas diarias excesivas de entrenamiento, puede provocar una afectación inflamatoria local de carácter crónico o recurrente que produce dolores musculares y disminución del rendimiento físico<sup>7,13,14,26-32</sup> (Figura 2.4.4).

Puesto que la intensidad de la respuesta inflamatoria local es proporcional al daño muscular provocado por el ejercicio, las cargas excesivas que provocan daño muscular, bien por trabajo excéntrico o bien en ejercicios concéntricos por sobreutilización, elevan la intensidad de la inflamación hasta un grado en el que puede tener repercusiones sistémicas sobre el organismo del deportista.

Esta afectación sistémica se traduce en forma de respuesta de fase aguda a la inflamación, que cuando es intensa y mantenida a lo largo del tiempo altera la capacidad inmune del deportista y puede conducir a situaciones de inmunosupresión, aumentando su susceptibilidad a infecciones y poniendo en riesgo su salud<sup>26,33,34</sup>.

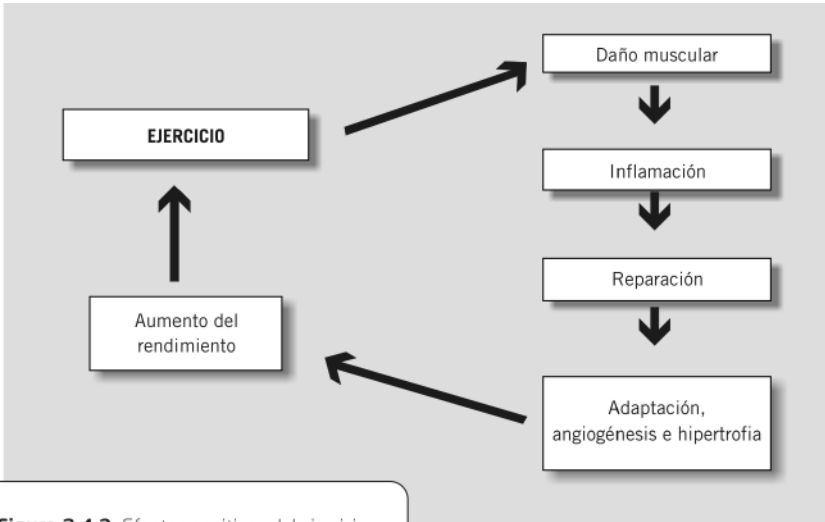


Figura 2.4.3. Efectos positivos del ejercicio

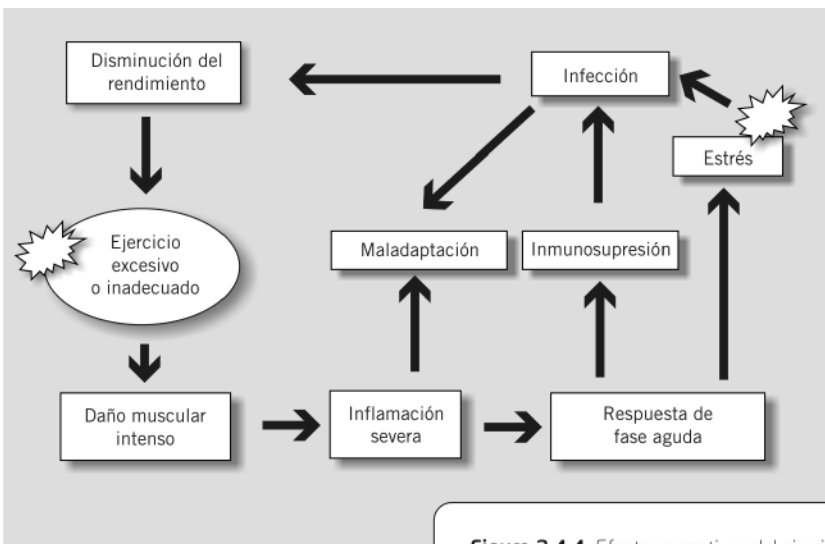


Figura 2.4.4. Efectos negativos del ejercicio

### Efectos del ejercicio sobre las células y las moléculas del sistema inmune

Son numerosos los estudios realizados acerca de la influencia del ejercicio físico sobre el sistema inmune, coincidiendo en que se produce una leucocitosis. Así mismo, se ha observado que la actividad física altera tanto el número como las capacidades funcionales de muchos tipos de células inmunes provocando alteraciones en los niveles locales y sistémicos de diversos mediadores moleculares del sistema inmune. El nivel de la leucocitosis parece estar relacionado con diversas variables entre las que se encuentra el grado de estrés experimentado por el individuo<sup>2,4,6,7,11,35-38</sup> (Tabla 2.4.3).

Esta respuesta absoluta o relativa del número de las diferentes poblaciones celulares puede cambiar con rapidez en respuesta al estrés (físico y psicológico) asociado a cambios hormonales<sup>5,21</sup>. Las hormonas de estrés son elementos importantes que participan en la regulación de los cambios en las cifras de poblaciones leucocitarias y subpoblaciones linfocitarias<sup>39</sup>. Las concentraciones de adrenalina y cortisol aumentan en relación con la capacidad individual y en función de la intensidad del ejercicio explicando las variaciones leucocitarias secundarias al mismo. El modelo actual explica los cambios en las cifras de leucocitos por la acción combinada de la adrenalina y el cortisol. La leucocitosis en ejercicios de corta duración sería causada por el aumento de la concentración de adrenalina, sin embargo, en ejercicios mantenidos durante más de una hora, el cortisol actuaría de manera sinérgica<sup>7,11</sup>. Al final de los ejercicios de larga duración, la disminución de cifras sería causada por el descenso de la concentración de adrenalina a pesar de que se mantenga elevada la de cortisol, hecho que,

---

Leucocitosis
Granulocitosis
↓ Inmunoglobulinas (Ig)
↓ Linfocitos NK (Natural killer)
↑ Citocinas
↓ Complemento
↑ Proteínas reactantes de fase aguda

**Tabla 2.4.3.** Efectos del ejercicio intenso y mantenido sobre el sistema inmune

por otra parte, provoca el mantenimiento o descenso más lento de las cifras de leucocitos tras la finalización del ejercicio<sup>2,7</sup>.

Además, el aumento de flujo sanguíneo y la apertura de capilares con escasa perfusión contribuyen a la entrada en circulación de leucocitos procedentes de la microcirculación pulmonar. También se produce liberación desde la médula ósea, aunque el aumento de formas jóvenes de neutrófilos y monocitos, sólo se observa tras ejercicio prolongado<sup>40,41</sup>.

La leucocitosis provocada es transitoria, y su magnitud está relacionada directamente con la intensidad del ejercicio, pues es más pronunciada en respuesta a ejercicios máximos, e inversamente con el nivel de forma física ya que es más acusada en sujetos sin entrenar que en sujetos entrenados<sup>11</sup>.

El incremento de los leucocitos circulantes afecta notablemente a los neutrófilos, y también a monocitos y linfocitos, especialmente linfocitos B y linfocitos NK. Estas respuestas a la actividad física disminuyen con el entrenamiento, posiblemente debido a la adaptación a las cargas de trabajo que paulatinamente provocarán una disminución de la liberación de catecolaminas. El ejercicio prolongado aumenta el recuento de neutrófilos, pero provoca una reducción del número de linfocitos. Además, el ejercicio no tiene efecto a largo plazo sobre las cifras de leucocitos en reposo que, por tanto, son normales en los individuos entrenados<sup>2,3,5,19,35</sup>.

Por otra parte, el ejercicio provoca alteraciones en el tráfico de los leucocitos de unos compartimentos corporales a otros, debido entre otras cosas al aumento del gasto cardiaco, con el subsiguiente aumento de la perfusión microvascular, lo que conlleva la movilización de estos leucocitos compartimentales<sup>2,37,38</sup>. Por otro lado, el ejercicio estimula la liberación de leucocitos inmaduros de la médula ósea, que pueden distinguirse de los maduros por los antígenos de diferenciación celular expresados en sus membranas plasmáticas. Además, en las ocasiones en las que el ejercicio provoca daño muscular, se observan leucocitos infiltrados en el músculo dañado, predominando en el infiltrado los monocitos y los linfocitos cooperadores<sup>7</sup>.

El ejercicio de corta duración aumenta las cifras de linfocitos, incremento que es proporcionalmente menor al observado en las cifras de otros leucocitos como los neutrófilos<sup>7,34,36,41</sup>. Además, los niveles normales de linfocitos se recuperan más rápido que los de los neutrófilos. Aunque la magnitud de la linfocito-

sis es proporcional a la intensidad del ejercicio, la duración de éste se relaciona inversamente con el número de linfocitos, de tal forma que el ejercicio de larga duración provoca una disminución<sup>41</sup>. El recuento de linfocitos T aumenta hasta un 150% tras ejercicios breves de máxima intensidad, incremento que es mayor en los linfocitos CD8 con respecto a los CD4. La tasa aumentada de linfocitos B durante el ejercicio vuelve más o menos rápidamente a los niveles basales<sup>42</sup>.

En cuanto a las células NK, éstas aumentan hasta un 300%, tanto en ejercicios máximos como submáximos, aunque puede disminuir tras ejercicio de resistencia intenso. Parece que las células NK son movilizadas a la circulación durante el ejercicio y posteriormente retiradas de ella, normalizándose sus tasas en menos de 24 horas tras cualquier tipo de actividad<sup>7</sup>. Es decir, que el ejercicio tiene un efecto dual sobre la actividad citotóxica espontánea de las células NK. El ejercicio máximo o submáximo produce un aumento transitorio de la actividad NK que se mantiene unas tres horas, seguido de una disminución de la misma tras el cese del ejercicio. Parece que en la fase de supresión intervienen el aumento de concentración de la prostaglandina plasmática y el aumento de monocitos en circulación<sup>7,35</sup>.

En cuanto a los monocitos, su número que en reposo es normal en atletas, aumenta rápidamente en respuesta al ejercicio de corta y/o larga duración, estando la magnitud del aumento relacionada con la forma física y la duración del ejercicio<sup>35</sup>.

La actividad fagocítica de macrófagos y neutrófilos aumenta inmediatamente tras la realización del ejercicio. Estas respuestas son menos marcadas en atletas de élite que en individuos no entrenados. La capacidad fagocítica de los macrófagos se mide por su capacidad para ingerir microesferas de látex, y su contenido lisosómico se estudia mediante técnicas de inmunohistoquímica. Durante la realización de ejercicio, estas actividades aumentan en los macrófagos extraídos del tejido conectivo, aunque disminuyen en los de sangre periférica y en los macrófagos alveolares pulmonares<sup>35</sup>.

Por otra parte, la capacidad oxidativa de los neutrófilos aumenta en respuesta al ejercicio, tanto en individuos entrenados como en individuos sin entrenar, siendo la magnitud del incremento mayor en individuos sin entrenar<sup>43</sup>. Asimismo, en reposo la actividad oxidativa de los individuos entrenados está disminuida con respecto a la de los individuos sedentarios. Esta supresión crónica de la actividad oxidativa puede ser una adaptación para reducir la res-



puesta inflamatoria al daño tisular de baja intensidad, como el producido por el ejercicio en el tejido muscular, o sea, se trataría de un mecanismo de defensa natural<sup>35,44,45</sup>.

### **Efectos del ejercicio sobre los componentes moleculares del sistema inmunológico**

El ejercicio, cuando induce daño muscular, ya sea por microtraumas adaptativos, isquemia/hipoxia local, contusiones o torsiones, o bien por el tipo de ejercicio desarrollado, se asocia a elevación de los niveles de citocinas pro y antiinflamatorias<sup>27</sup>. Con el ejercicio se ha observado aumento de la concentración sérica de IL-6, pero no de TNF $\alpha$  ni de IL-1. Las citocinas antiinflamatorias están implicadas en la limitación espacial y la terminación temporal de la respuesta inflamatoria. A consecuencia del ejercicio, no sólo se eleva la concentración de citocinas proinflamatorias, también lo hace la de citocinas antiinflamatorias pero con una cinética más retrasada en el tiempo<sup>2,3,7,36,30,37,46</sup>.

El TNF $\alpha$  ejerce numerosos efectos que son dependientes de su concentración. A concentraciones bajas, actúa localmente como un mediador de alarma paracrino provocando un aumento de la adhesividad de las células endoteliales de los vasos, activación leucocitaria y estimulación de la producción de IL-1, IL-6 e IL-8 en células endoteliales y fagocitos mononucleares. En células del endotelio vascular y en los fibroblastos, estimula la producción de factores estimuladores de colonias (CSFs) y aumenta la expresión de moléculas MHC de clase I. A mayores concentraciones, el TNF $\alpha$  actúa de modo endocrino y provoca acciones sistémicas, estimulando la producción de reactantes de fase aguda por el hígado, y de IL-1 e IL-6 en células del endotelio vascular; activa el sistema de coagulación e induce fiebre; suprime la proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea y contribuye al desarrollo del estado caquético<sup>2,7,37</sup> (Tabla 2.4.4).

La interleucina 1 (IL-1) es la segunda citocina de alarma proinflamatoria, secretada por macrófagos residentes en respuesta a productos bacterianos tales como endotoxinas, inmunocomplejos, fragmentos activados del complemento, en particular C5a, y citocinas, como el M-CSF, el TNF $\alpha$  y el IFN $\gamma$ . La IL-1 tiene una forma asociada a membrana, la IL-1 $\alpha$ , y otra soluble la IL-1 $\beta$ <sup>46,47</sup>. La IL-1 a bajas concentraciones tiene funciones inmunoreguladoras en el ámbito local, actuando como coestímulo para la activación de las células T, y además induce en monocitos y células endoteliales el aumento de su propia síntesis y la de las

**Concentraciones bajas**

- Modulador inflamatorio
- Activa la síntesis de IL-1 e IL-6
- Activa la formación de linfocitos
- Activa la defensa intracelular contra RL

**Concentraciones medias**

- Fiebre, anorexia
- Induce oleadas de IL
- Activa la coagulación
- Disminuye la masa muscular
- Disminuye el tejido adiposo
- Disminuye la eritropoyesis

**Concentraciones elevadas**

- Deprime la contractilidad miocárdica
- Vasodilatación
- Hipotensión
- Favorece la trombosis

**Tabla 2.4.4.** Efectos del TNF- $\alpha$  sobre las distintas funciones fisiológicas

citocinas IL-6 e IL-8. También actúa sobre las células endoteliales promoviendo la coagulación y la adhesión linfocitaria. A concentraciones mayores, la IL-1 ejerce una acción endocrina, y provoca en el ámbito sistémico algunos de los efectos que produce el TNF $\alpha$  como fiebre, síntesis de proteínas de fase aguda y caquexia<sup>2,7,37</sup> (Tabla 2.4.5).

La interleucina 6 (IL-6) es una glicoproteína producida por diversos tipos celulares tras su activación por virus, IL-1 o TNF $\alpha$ . La IL-6 actúa como amplificador de la señal inflamatoria de IL-1 y TNF $\alpha$ , y es el principal mediador de las consecuencias sistémicas de la inflamación. Actúa sobre los hepatocitos estimulando la síntesis de diferentes proteínas plasmáticas, como el fibrinógeno, que contribuyen a la respuesta inflamatoria de fase aguda. En el caso del daño

### IL-1

Se sintetiza en multitud de células

Estimula la formación de neutrófilos y linfocitos

Estimula la síntesis de IL-6 e IL-8

Produce fiebre, síntesis de reactantes de fase aguda y proteolisis muscular (caquexia)

### IL-6

Interviene en la maduración de neutrófilos y linfocitos

Induce la síntesis de la mayor parte de los reactantes de fase aguda. S/T de PCR

Produce fiebre y somnolencia

**Tabla 2.4.5.** Efectos de las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) sobre las distintas funciones fisiológicas

muscular, la IL-6 es producida a nivel local en el músculo dañado. La producción de IL-6 es estimulada por la prostaglandina E2 y por la adrenalina. La IL-6 estimula el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal promoviendo la liberación de ACTH y cortisol<sup>2,7,37</sup>.

Las proteínas de fase aguda aparecen en el suero durante procesos que desencadenan una respuesta inflamatoria con repercusiones sistémicas, como es el caso del ejercicio intenso. El ejercicio tiene un efecto dual sobre las proteínas de fase aguda: el efecto agudo produce su aumento, pero el entrenamiento continuado ocasiona una supresión crónica de los niveles de estas proteínas en reposo, siendo menores en deportistas que practican determinados deportes que en los individuos no entrenados<sup>2,7,34</sup>.

Complemento. Los niveles de proteínas del complemento C3 y C4 aumentan entre un 10 y un 15% tras el ejercicio, sin embargo, estos aumentos aparentes pueden deberse a la deshidratación que ocasiona la actividad física. Por otra parte, los niveles de proteínas de complemento en reposo en individuos entrenados, son menores que los que se encuentran en individuos sedentarios. Esta diferencia puede deberse a una adaptación frente a la inflamación crónica a largo plazo resultante del ejercicio diario<sup>2,7</sup>.

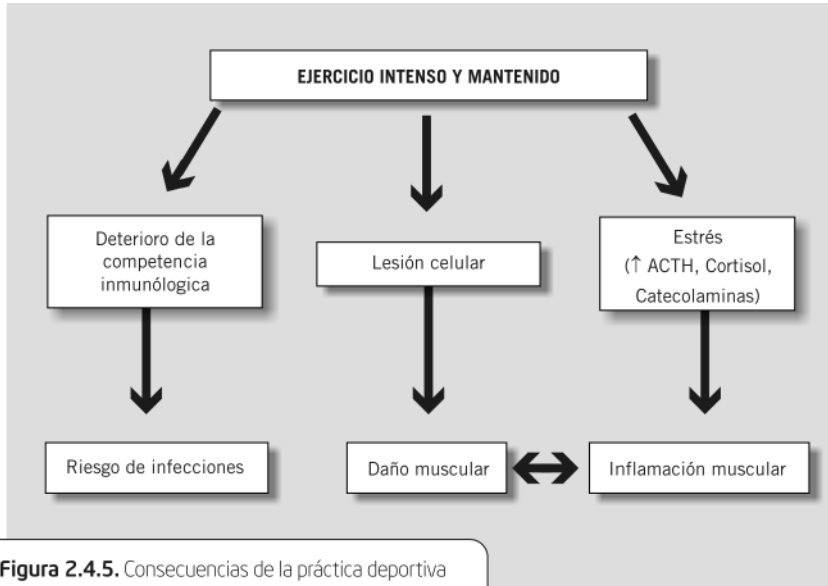
Respecto a las inmunoglobulinas, en reposo, la concentración de las mismas en los deportistas es normal y no parece cambiar con el ejercicio<sup>27,37</sup>. A largo plazo y en deportistas de élite, como los ciclistas profesionales, la concentración de inmunoglobulinas puede disminuir durante el entrenamiento intenso y la competición. Por ejemplo, la concentración de IgA se restaura cuando el entrenamiento se reduce al final de la temporada aunque los niveles en reposo y tras ejercicio disminuyen durante el entrenamiento intenso y la competición, encontrándose que los individuos con inmunosupresión asociada al ejercicio excesivo (sesiones repetidas de alta intensidad), presentan una IgA anormalmente reducida en sus secreciones corporales<sup>48,49</sup>. Por ejemplo, en ciclistas entrenados las concentraciones de IgA, IgG e IgM no cambiaron ni una hora después, ni 24 horas más tarde de repetir un ejercicio al 90%, de su umbral ventilatorio. Tampoco se observaron variaciones de estas inmunoglobulinas en corredores de fondo (tras 12,8 Km) ni inmediatamente ni a las 24 horas de finalizar la prueba<sup>7,50</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE

En general, las alteraciones de la función inmune se acompañan de modificaciones sistémicas caracterizadas por hipertermia, astenia, predisposición a infecciones, fatiga y alteraciones tisulares como consecuencia del estado inflamatorio y el daño muscular provocados por el ejercicio, que conducen a un descenso del rendimiento deportivo. El ejercicio intenso y de larga duración produce un cuadro de respuesta de fase aguda exagerada, conduciendo incluso a una inmunosupresión que puede llegar a comprometer la salud del deportista y su rendimiento atlético<sup>2,7,8,26,27,30,50-55</sup> (Figura 2.4.5).

### Inmunosupresión inducida por el ejercicio

La inmunosupresión producida por ejercicios máximos continuados es similar a la generada por el estrés físico severo producido en estados patológicos como las situaciones de cirugía, traumatismos y quemaduras (Tabla 2.4.6). En ellas, disminuye el número de linfocitos en sangre y se reduce su capacidad proliferativa y citotóxica espontánea. Asimismo, se elevan los niveles séricos de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, además de producirse neutrofilia y alteración en la función de los neutrófilos<sup>7</sup>.



Leucocitos (neutrófilos, monocitos, linfocitos)

- Recirculación leucocitaria
- Complemento
- Niveles de citoquinas
- Actividad citotóxica de las células NK
- Respuesta proliferativa de las células T

**Tabla 2.4.6.** Causas de la inmunosupresión. El ejercicio altera el número y capacidades funcionales de numerosos tipos de células inmunes

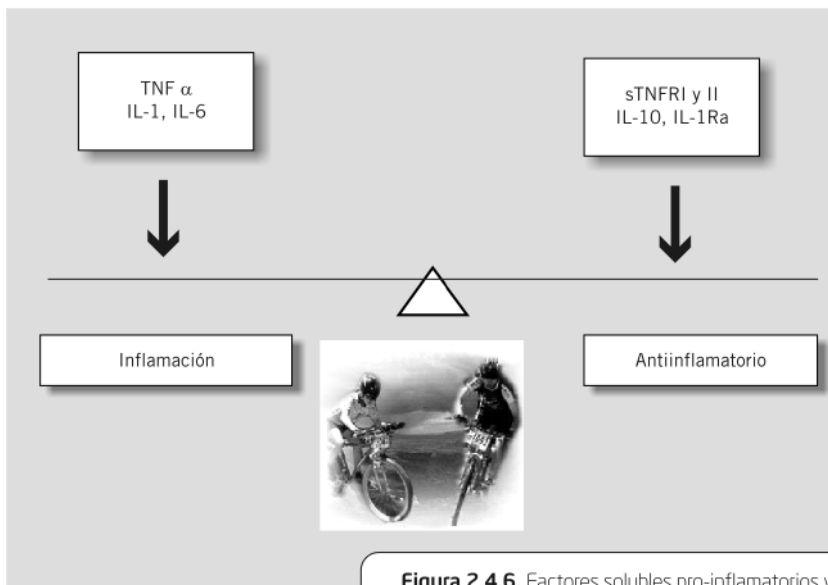
Los gérmenes patógenos, especialmente los virus del tracto respiratorio, pueden establecer infecciones durante esta inmunosupresión transitoria que se mantiene de 2 a 72 horas tras el ejercicio, aunque los efectos agudos se observan de dos a cuatro horas tras el ejercicio. Se ha sugerido que, en los atletas de élite con exceso de entrenamiento (sobreentrenamiento)<sup>24,50,51</sup>, la mayor suscep-

tibilidad a las infecciones puede deberse a una inmunosupresión más acusada y duradera provocada por la acumulación de un exceso de carga de trabajo. Otros factores como el estrés psíquico, la malnutrición, o la pérdida rápida de peso, pueden tener un efecto sinérgico sobre la inmunosupresión causada por el exceso de ejercicio<sup>7,21,24,38,41</sup>.

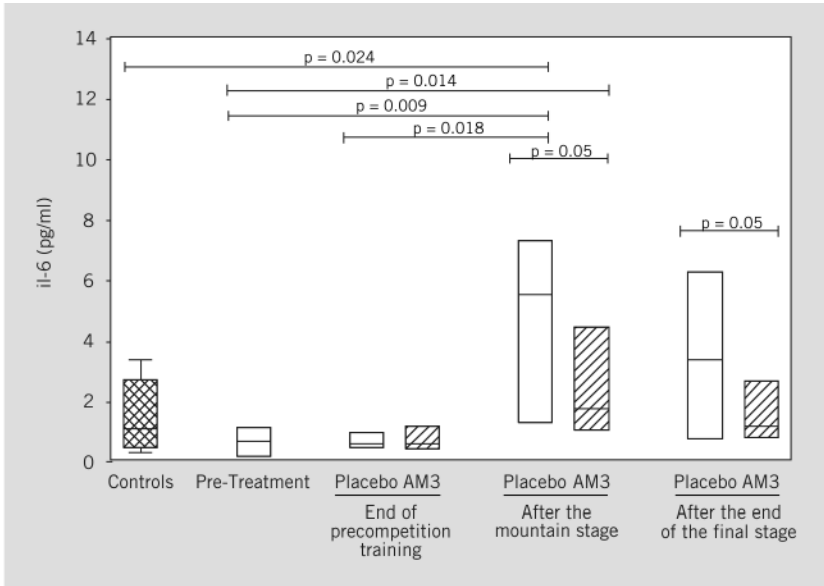
### Lesión muscular y respuesta inflamatoria

Las situaciones en las que el ejercicio produce daño muscular localizado pueden englobarse dentro de las respuestas de fase aguda al daño tisular, en las que la liberación local de mediadores proinflamatorios induce una respuesta sistémica de fase aguda. El daño muscular se ha asociado con un aumento de los niveles séricos de interleucina 6 (IL-6), siendo la destrucción de fibras musculares esqueléticas lo que estimula la producción local de IL-6, que a su vez estimula la producción de interleucina 1 (IL-1) por las células mononucleares de sangre periférica (Figura 2.4.6).

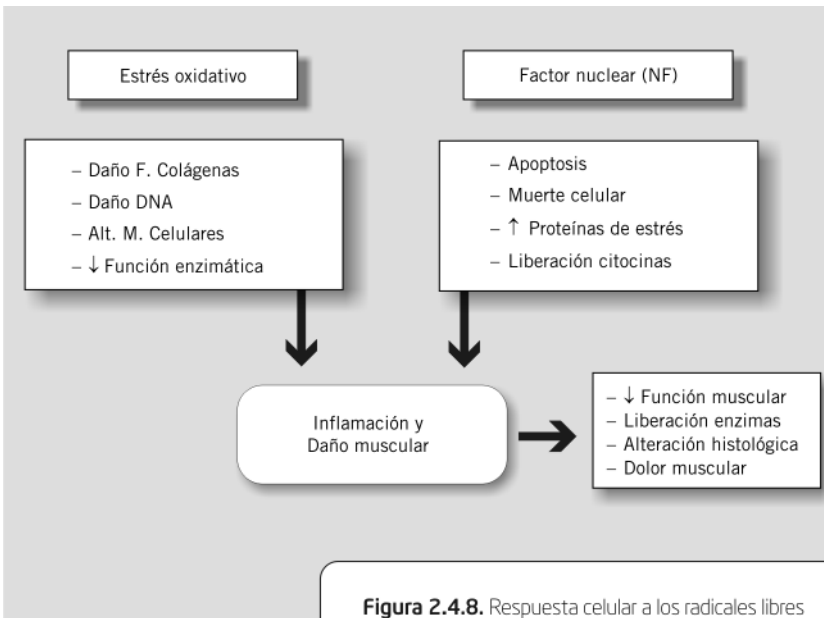
Está claro que el ejercicio induce una respuesta de fase aguda que se traduce en un incremento de la proteína C reactiva tras las sesiones de entrenamiento<sup>7,13,30,33,38,47,56-58</sup> (Figura 2.4.7).



**Figura 2.4.6.** Factores solubles pro-inflamatorios y mecanismos compensatorios antiinflamatorios



**Figura 2.4.7.** Variaciones de la IL-6 sérica en ciclistas tras una etapa de montaña



**Figura 2.4.8.** Respuesta celular a los radicales libres

Además, la actividad física eleva la demanda de oxígeno y produce un aumento paralelo en la formación de radicales derivados del oxígeno, que pueden producir daños en estructuras celulares que inicien o amplifiquen el proceso inflamatorio y el daño muscular<sup>43</sup> (Figura 2.4.8). Las vitaminas y minerales participan en el metabolismo energético y en la detoxificación de radicales oxidantes, formando parte de los sistemas naturales de defensa antioxidante<sup>7,43,44,55,59,60</sup>. También durante el ejercicio se producen situaciones de hipoxia muscular que pueden conducir a la expresión de proteínas de estrés por las células musculares, e incluso a su necrosis, eventos que pueden desencadenar y agudizar la inflamación muscular<sup>57</sup>.

### **Comportamiento de los elementos celulares y moleculares del sistema inmune frente al daño muscular y la inflamación**

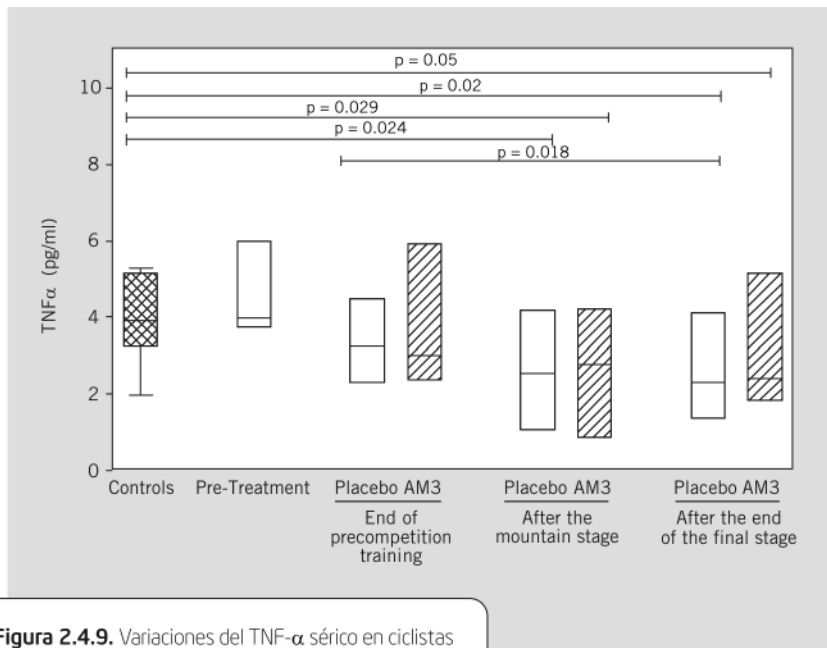
La respuesta de los leucocitos a la inflamación inducida por el ejercicio puede resumirse en:

- a. Cambios en las concentraciones circulantes, que como ya hemos comentado previamente, son debidos fundamentalmente a la acción de las catecolaminas.
- b. Infiltración de los tejidos dañados, sobre todo el músculo esquelético.
- c. Cambios funcionales en los leucocitos<sup>2,7,35,38,41,61</sup>.

La infiltración de leucocitos en el músculo esquelético es un claro indicador de que los microtraumatismos inducen inflamación. Se han encontrado grandes cantidades de células inflamatorias en fibras musculares humanas dañadas por contracciones musculares excéntricas y tras esfuerzo físico de resistencia, como en la maratón<sup>62-64</sup>. Se puede observar acumulación de neutrófilos en el músculo dañado a los pocos minutos después del daño, pudiendo permanecer durante 5 a 7 días. Los cambios funcionales en los leucocitos tras el ejercicio se centran fundamentalmente en la actividad fagocítica de los neutrófilos y la capacidad de producir citocinas por parte de los monocitos. En general, se asume que existe una mejoría de la capacidad de fagocitosis tras un esfuerzo moderado, mientras que tras un esfuerzo extenuante se reduce la capacidad oxidativa de los neutrófilos<sup>7,65-67</sup>. Durante el ejercicio se produce un aumento de los monocitos maduros en relación a los inmaduros, teniendo los primeros más capacidad de producir citocinas inflamatorias.



En cuanto a las citocinas más relacionadas con la inflamación y el daño muscular inducido por el ejercicio son la IL-1, el TNF- $\alpha$  y la IL-6. Los datos obtenidos en biopsias musculares indican que la IL-1 y la IL-6 se producen en el músculo esquelético, durante y tras el ejercicio asociado al daño muscular. El daño ultraestructural de las fibras musculares después de correr se asocia a un ligero incremento de la IL-1 $\beta$  a los 45 minutos después de la carrera, siendo este incremento más acusado a los dos días de acabar el ejercicio<sup>7,13,33,38,47,56-58</sup>. Los estudios de citocinas plasmáticas durante el ejercicio y tras él indican que su producción aumenta en respuesta al ejercicio extenuante<sup>65</sup>. El ejercicio concéntrico y no extremadamente intenso, como ciclismo durante 60 minutos a un 60% del consumo máximo de oxígeno, no induce elevaciones de la concentración plasmática de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y IL-6. Sin embargo, el ejercicio más intenso, como el ciclismo de competición o la maratón, o el ejercicio con un gran componente de contracción excéntrica, induce una elevación de IL-6 pero no de IL-1 $\beta$  o TNF- $\alpha$ <sup>56</sup>. Esto puede deberse a que IL-1 $\beta$  o TNF- $\alpha$  se producen sólo localmente, a que no sean estables en la circulación o a que se unan rápidamente a complejos moleculares que dificulten su detección (Figura 2.4.9).



**Figura 2.4.9.** Variaciones del TNF- $\alpha$  sérico en ciclistas tras una etapa de montaña

La producción de citocinas puede comenzar al poco tiempo del inicio del ejercicio extenuante, siendo variable el período de tiempo para la normalización de los niveles. Los tiempos de elevación de la IL-6 pueden corresponderse a los del daño muscular<sup>56,57</sup>. Así, los picos de la actividad de creatinquinasa (CK) sérica, que es un marcador de daño muscular, se producen en las primeras 48 horas tras un esfuerzo intenso, y de 3 a 7 días tras el esfuerzo físico excéntrico. De igual forma, la concentración de IL-6 vuelve a valores similares a los de antes del ejercicio de forma rápida tras un ejercicio de resistencia y de forma más prolongada tras un ejercicio intenso durante un tiempo breve<sup>57</sup>.

Además de la respuesta celular y molecular de los componentes del sistema inmunitario, se producen otros acontecimientos que se agrupan bajo el término de respuesta de fase aguda. La respuesta febril y la alteración de la regulación génica son dos de las respuestas asociadas con la activación sistémica de la inflamación aguda y que, en el caso de la segunda, tiene como consecuencia la producción de las llamadas reactantes o proteínas de fase aguda (RFA). Una de las funciones de las proteínas de fase aguda es proteger al individuo frente al daño excesivo que se puede derivar de la inflamación<sup>5,34,62,63,65</sup>.

Muchas de las proteínas de fase aguda son globulinas circulantes producidas por los hepatocitos en respuesta a citocinas, sobre todo IL-6 e IL-1 $\beta$ . Otras proteínas plasmáticas, como proteína C reactiva (PCR) y amiloide sérico A, pueden aumentar en 1.000 veces sus valores normales. En todos los casos existe un retraso de unas 6 horas desde el inicio del daño y el aumento de sus concentraciones plasmáticas. La mayor parte de los estudios que relacionan el daño muscular asociado al ejercicio y las proteínas de fase aguda se han centrado en la proteína C reactiva. Se han descrito aumentos de los RFA tras varios días de actividad física intensa, sugiriéndose que este hecho representa una reacción inflamatoria inducida por el ejercicio, posiblemente como consecuencia de daño tisular mecánico inespecífico. También se ha observado que la elevación de la PCR es más evidente en sujetos entrenados que en los que no lo están. Al igual que se ha indicado para la respuesta y adaptación de los componentes del sistema inmunológico, la elevación de las proteínas de fase aguda está en función de la intensidad y volumen de ejercicio. A este respecto, los RFA requieren una cantidad de ejercicio considerable, generalmente superior a 2 horas, y además este incremento no se aprecia hasta transcurridas 24 después del ejercicio<sup>5,34,62,63,65</sup>.

## EJERCICIO Y SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN

La relación entre el ejercicio intenso y la susceptibilidad a las infecciones es conocida desde los años veinte, cuando se observó la incidencia de neumonía en una población de niños escolarizados que realizaban actividades atléticas, y se comprobó que la progresión de las infecciones respiratorias a la neumonía coincidía con periodos de ejercicio intenso y competición<sup>10,51,63,68-70</sup>.

Algunos atletas sufren con frecuencia mononucleosis infecciosa e infecciones respiratorias de vías altas. La frecuencia con la que padecen estas infecciones parece aumentar en situaciones de sobreentrenamiento y periodos de competición. En este sentido, los estudios realizados en corredores de maratón demuestran que la incidencia de infecciones respiratorias de vías altas aumenta correlativamente con el volumen de entrenamiento, y alcanza un valor máximo durante la temporada de competición<sup>69,70</sup>.

Los mecanismos responsables de esta mayor susceptibilidad se han relacionado con la disminución de ciertos tipos de inmunidad no antígeno específica, así como con una disminución de la concentración de determinados tipos de inmunoglobulinas (IgA) en secreciones mucosas<sup>7,68</sup>. En contraste con la elevada prevalencia de infecciones respiratorias de vías altas entre atletas de élite y practicantes de disciplinas de ultrarresistencia, la incidencia de estas patologías no aumenta como consecuencia de la participación en pruebas más cortas o de menor nivel de competición<sup>71</sup>.

Los estudios realizados en torno al ejercicio físico y la infección sugieren que el entrenamiento anterior a la infección aumenta significativamente la resistencia a la misma. Por el contrario, el ejercicio extenuante en el momento de la infección reduce significativamente la resistencia a ella. Estos efectos del ejercicio sobre la resistencia a la enfermedad son más marcados en el caso de infecciones virales que en el de infecciones bacterianas<sup>72</sup>.

El mecanismo de la inmunosupresión temporal asociada al ejercicio intenso parece estar relacionado con el aumento de los niveles de cortisol en respuesta al ejercicio. Esta interpretación es apoyada por la observación de efectos inmunosupresores tras la administración de hidrocortisona. Sin embargo, los resultados de estos experimentos con animales no son totalmente extrapolables a los que se obtienen del ejercicio realizado de modo voluntario

por seres humanos, pues en los animales el ejercicio intenso es forzado y provoca un nivel elevado de estrés psicológico, que también puede tener efectos determinantes sobre su inmunocompetencia. El estrés psicológico de la competición de alto nivel posiblemente tiene también un papel en el aumento de la susceptibilidad a infecciones en los atletas de élite durante la temporada de competición<sup>7,21,68,71,72</sup>.

No hay duda de que las infecciones agudas en atletas afectan negativamente su rendimiento deportivo. En este sentido, las infecciones virales subclínicas y la fiebre, reducen la fuerza muscular y la capacidad para desarrollar ejercicio aeróbico sostenido<sup>73</sup>. Este efecto puede deberse a la liberación de interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) durante la infección, pues esta citocina es un pirógeno endógeno y tiene efecto estimulador de la degradación de proteínas en el músculo. Por tanto, la producción durante la infección de niveles elevados de IL-1 $\beta$  posiblemente interfiera en los procesos anabólicos de adaptación del músculo al ejercicio<sup>64,73,74</sup>. Estos efectos adversos de las infecciones sobre la capacidad física son transitorios y ésta se recupera tras la resolución de la infección.

Las enfermedades infecciosas sin repercusiones sistémicas relevantes, como el resfriado común, no requieren la interrupción del entrenamiento. Sin embargo, las enfermedades virales con afectación sistémica (fatiga, dolores musculares, disminución del apetito, hinchazón de ganglios linfáticos) requieren la interrupción o la alteración del plan de entrenamiento. Esta recomendación está motivada por dos hechos. En primer lugar, el ejercicio intenso durante las infecciones sistémicas puede tener consecuencias negativas sobre la evolución de la enfermedad que puede prolongarse en el tiempo o agravarse. En segundo lugar, la disminución de fuerza y de la capacidad de ejercicio durante la infección provoca un aumento del daño muscular en los atletas que continúan su entrenamiento durante la enfermedad<sup>72,74,75</sup>.

En esta situación los procesos anabólicos están afectados, y mantener la carga de ejercicio, sólo contribuye a aumentar el daño muscular, exacerbar la respuesta inflamatoria muscular y la respuesta de fase aguda a la misma, comprometiendo todavía más sus capacidades de respuesta inmune y de recuperación tras el entrenamiento. Por tanto, los atletas no deberían entrenar intensamente durante los episodios de infección sistémica aguda, sin el consejo de un médico deportivo que pueda recomendar un tratamiento para la enfermedad y un plan de entrenamiento ligero apropiado a dicha situación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Córdova A. *Fisiología Dinámica*. Barcelona: Ed. Masson, 2003.
2. Pedersen BK. *Exercise immunology*. Austin: Ed. RG landers 1997.
3. Hanson PG, Flaherty DK. Immunological response to training in conditioned runners. *Clin Sci* 1981;60:225-8.
4. Pedersen BK, Rohde T, Zacho M. Immunity in athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 1996;36:236-45.
5. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: Regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80:1055-81.
6. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med* 1999;27:73-80.
7. Córdova A, Álvarez de Mon M. *Inmunidad en el deporte*. Madrid: Ed. Gymnos, 2001.
8. Córdova A. *Fatiga muscular en el rendimiento deportivo*. Madrid: Ed. Síntesis, 1997.
9. Córdova A. *Compendio de Fisiología para Ciencias de la Salud*. Madrid: Ed. McGraw-Hill Interamericana, 1994.
10. Córdova A, Álvarez de Mon M. El sistema inmune I: conceptos generales, adaptación al ejercicio físico e implicaciones clínicas. *Archivos de Medicina del Deporte* 1999;69:55-63.
11. Villa G, Córdova A, Ávila C, Almar M, Marroyo JA, García J, del Villar V. Modificaciones de los leucocitos en ciclistas profesionales a lo largo de la competición. *Rev Clin Esp* 2003;203:412-6.
12. Bonifazi M, Bela E, Lupo C, Martelli G, Zhu B, Carli G. Influence of training on the response to exercise of adrenocorticotropin and growth hormone plasma concentrations in human swimmers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;78:394-7.
13. Almekinders LC. Anti-inflammatory treatment of muscular injuries in sport. An update of recent studies. *Sports Med* 1999;28:383-8.
14. Sigal LH, Ron Y. *Immunology and Inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences*. New York: Ed. McGraw-Hill, 1994.
15. Fuentes E, Córdova A. Aspectos farmacológicos del ejercicio físico y del deporte. *Medicine* 1999;127:5981-8.
16. Stokes KA, Nevill ME, Cherry PW, Lakomy HK, Hall GM. Effect of 6 weeks of sprint training on growth hormone responses to sprinting. *Eur J Appl Physiol* 2004;92:26-32.
17. Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med* 2005;35:339-61.
18. Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med* 1997;24:8-16.
19. Ortega E. Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications. *Exerc Immunol Rev* 2003;9:70-93.
20. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:140-6.
21. Clow A, Hucklebridge F. The impact of psychological stress on immune function in the athletic population. *Exerc Immunol Rev* 2001;7:5-17.
22. Grossman A, Sutton JR. Endorphins: what are they? How are they measured? What is their role in exercise? *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:74-81.
23. Nagata S, Takeda F, Kurosawa M, Mima K, Hiraga A, Kai M, Taya K. Plasma adrenocorticotropin, cortisol and catecholamines response to various exercises. *Equine Vet J* 1999 Suppl;30:570-574.
24. Fry AC, Kraemer WJ. Resistance exercise overtraining and overreaching. Neuroendocrine responses. *Sports Med* 1997;23:106-29.
25. Raastad T, Bjoro T, Hallen J. Hormonal responses to high- and moderate-intensity strength exercise. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:121-8.
26. Córdova A, Álvarez de Mon M. Aspectos fisiopatológicos del daño y la fatiga muscular. *Medicine* 1999;127:5989-94.
27. Córdova A, Drobnic F, González de Suso JM, Álvarez de Mon M. Disminución de rendimiento deportivo: estrés, daño muscular y síndromes asociados a la fatiga inducidos por el deporte. *Medicine* 2002;86:4569-76.

28. Córdova A, Martín JF, Reyes E, Álvarez-Mon M. Protection against muscle damage in competitive sports players: the effect of the immunomodulator AM3. *J Sports Sci* 2004;22:827-33.
29. Kumae N, Umeda T, Sugawara K. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:348-55.
30. MacIntyre DL, Sorichter S, Mair J, Berg A, McKenzie DC. Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2001;84:180-6.
31. Scott A, Khan KM, Cook JL, Duronio V. What is "inflammation?" Are we ready to move beyond Celsius? *Br J Sports Med* 2004;38:248-9.
32. Scott WA. Maximizing performance and the prevention of injuries in competitive athletes. *Curr Sports Med Rep* 2002;1:184-90.
33. Toumi H, Best TM. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? *Br J Sports Med* 2003;37:284-6.
34. Fallon KE, Fallon SK, Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br J Sports Med* 2001;35:170-3.
35. Nielsen HB. Lymphocyte responses to maximal exercise: a physiological perspective. *Sports Med* 2003;33:853-67.
36. Pyne DB, Gleeson M. Effects of intensive exercise training on immunity in athletes. *Int J Sports Med* 1998;19:S183-S191.
37. Rowbottom DG, Green KJ. Acute exercise effects on the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S396-405.
38. Mackinnon LT. Immunity in athletes. *Int J Sports Med* 1997;18:S62-S68.
39. Loehrke B, Renne U, Viergutz T, Ender K, Kruger B. Effects of stress-related signal molecules on cells associated with muscle tissue. *Anal Quant Cytol Histol* 1996;18:383-8.
40. Pyne DB. Regulation of neutrophil function during exercise. *Sports Med* 1994;17:245-58.
41. Smith JA, Pyne DB. Exercise, training, and neutrophil function. *Exerc Immunol Rev* 1997;3:96-116.
42. Lambert CP, Flynn MG, Braun WA, Mylona E. Influence of acute submaximal exercise on T-lymphocyte suppressor cell function in healthy young men. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:151-4.
43. Peake J, Suzuki K. Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress. *Exerc Immunol Rev* 2004;10:129-41.
44. Tauler P, Aguiló A, Gimeno I, Guix P, Tur JA, Pons A. Different effects of exercise tests on the antioxidant enzyme activities in lymphocytes and neutrophils. *J Nutr Biochem* 2004;15:479-84.
45. Tauler P, Aguiló A, Gimeno I, Noguera A, Agusti A, Tur JA, Pons A. Differential response of lymphocytes and neutrophils to high intensity physical activity and to vitamin C diet supplementation. *Free Radic Res* 2003;37:931-8.
46. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Liu Q, Kurakake S, Okamura Tvede, N. Kappel, M. Halkjaer-Kristensen, J. Galbo, H. Pedersen, B.K. The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin 2 production. *Int J Sports Med* 1993;14:275-82.
47. Shephard RJ, Rhind S, Shek PN. Exercise and training: influences on cytotoxicity, interleukin-1, interleukin-2 and receptor structures. *Int J Sports Med* 1994;15:S154-S166.
48. Mackinnon LT. Immunoglobulin, antibody and exercise. *Exerc Immunol Rev* 1996;2:1-35.
49. Close P, Thielen V, Bury T. Mucosal immunity in elite athletes. *Rev Med Liege* 2003;58:548-53.
50. McKune AJ, Smith LL, Semple SJ, Wade AA. Influence of ultra-endurance exercise on immunoglobulin isotypes and subclasses. *Br J Sports Med* 2005;39:665-70.
51. Fry RW, Morton AR, Keast D. Overtraining in athletes, an update. *Sports Med* 1991;12:32-65.
52. Petibois C, Cazorla G, Poortmans JR, Deleris G. Biochemical aspects of overtraining in endurance sports: a review. *Sports Med* 2002;32:867-78.
53. Ronsén O, Kjeldsen-Kragh J, Haug E, Bahr R, Pedersen BK. Recovery time affects immunoendocrine responses to a second bout of endurance exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283:C1612-1620.

54. Venkatraman JT, Pendergast DR. Effect of dietary intake on immune function in athletes. *Sports Med* 2002;32:323-37.
55. Nieman DC. Exercise immunology: nutritional countermeasures. *Can J Appl Physiol* 2001;26:S45-55.
56. Córdova A, Monserrat J, Villa G, Reyes E, Álvarez-Mon M. Effects of AM3 (Interferon) on increased serum levels of interleukin 6 and tumour necrosis factor receptors I and II in cyclists. *J Sports Sci* 2006;24:411-9.
57. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Ostrowski K, Schjerling P. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Exerc Immunol Rev* 2001;7:18-31.
58. Pedersen BK, Steensberg A. Exercise and hypoxia: effects on leukocytes and interleukin-6-shared mechanisms?. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:2004-2013.
59. Córdova A, Álvarez-Mon, M. Serum magnesium and immune parameters after maximal exercise in elite sportmen. Are its related? *Magnesium Bul* 1996;18:1-5.
60. Córdova A, Álvarez-Mon M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. *Neurosci Biobehav. Rev.* 1995;19:439-45.
61. Gleeson M, McDonald WA, Cripps AW, Pyne DB, Clancy RL, Fricker PA. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin. Exp. Immunol.* 1995;102:210-6.
62. Cheung K, Hume P, Maxwell L. Delayed onset muscle soreness: treatment strategies and performance factors. *Sports Med.* 2003;33:145-64.
63. Clarkson PM, Hubal MJ Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81:S52-69.
64. König D, Wagner KH, Elmadfa I, Berg A. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. *Exerc Immunol Rev* 2001;7:108-33.
65. Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D, Erredg S. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin Immunol* 1982;2:173-8.
66. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154-62.
67. Nieman DC. Is infection risk linked to exercise workload? *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S406-411.
68. Gani F, Passalacqua G, Senna G, Mosca Frezet M. Sport, immune system and respiratory infections. *Allerg Immunol (Paris)* 2003;35:41-6.
69. Córdova A, del Villar V. Infecciones en el deportista de élite: gastroenteritis aguda infecciosa e infecciones respiratorias virales comunes. *Medicine* 2002;86:4587-95.
70. Klein TW. Stress and infections. *J Fla Med Assoc* 1993;80:409-11.
71. Shephard RJ. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: overview of the epidemiology of exercise immunology. *Immunol Cell Bio* 2000;78:485-95.
72. Bury T. Sports activities and susceptibility to infection. *Rev Med Liege* 1995;50:222-5.
73. Jakeman P. A longitudinal study of exercise metabolism during recovery from viral illness. *Br J Sports Med* 1993;27:157-61.
74. MacKinnon LT. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immunol Cell Biol* 2000;78:502-9.
75. Brenner IK, Shek PN, Shephard RJ. Infection in athletes. *Sports Med* 1994;17:86-107.

