

Violant Puiggnéró Picanyol,
Joan Ramon Barbany Cairó.
*Profesor Titular de Técnicas de Rehabilitación
Matriz y Fisiología Humana y del Ejercicio, INEFC.*

EFFECTOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y EL ENTRENAMIENTO SOBRE LAS DIVERSAS EXPRESIONES DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA INMUNE

Resumen

La práctica física moderada potencia la respuesta defensiva del organismo disminuyendo la incidencia y la severidad de los procesos infecciosos, muy especialmente los de carácter respiratorio. No resulta sencillo separar la acción específica del ejercicio en la mejora de la respuesta inmunitaria (potenciación de la respuesta y capacidad fagocítica de los neutrófilos y aumento de la actividad de los linfocitos NK ("natural killer"), de los efectos indirectos atribuibles a su acción antiestrés, y la mejora general de la higiene de vida que la intervención en programas de deporte y actividades de ocio supone.

También hay suficiente información al respecto de que el ejercicio extenuante y el sobreentrenamiento disminuyen las defensas inmunitarias y aumentan por tanto la susceptibilidad a la enfermedad. Intervienen muy diversos factores: acción frenadora de la capacidad fagocítica de los neutrófilos, pérdida o disminución de la actividad de diversas poblaciones linfocitarias, muy especialmente de las poblaciones de linfocitos NK, disminución de la capacidad de secreción de inmunoglobulinas A, protectoras de las infecciones del tracto respiratorio, o acciones menos explicables sobre el interferón u otros elementos menos específicos y peor conocidos. Las numerosas interacciones entre la respuesta inmune y el sistema neuroendocrino hacen difícil afirmar si estos efectos son directos o

atribuibles a los profundos cambios hormonales que se registran en el ejercicio físico intenso y extenuante.

La práctica física de competición en el curso de enfermedades infecciosas en las que hay síntomas o signos de implicación sistémica, tal como ocurre con la gripe, puede suponer la aparición de serias complicaciones, la más característica de las cuales es la cardiomiopatía. Por tanto, en estas condiciones hay que evitar los ejercicios intensos e instaurar un reposo de al menos dos semanas después de la enfermedad para evitar estas complicaciones. Estudios en animales y en humanos demuestran que la práctica física intensa durante la fase de incubación de enfermedades víricas aumenta la susceptibilidad a las infecciones y la gravedad del proceso.

Todo parece indicar que el ejercicio físico continuado tiene un efecto protector del envejecimiento inmunológico, que ocasiona disminución de la inmunocompetencia, y al que se atribuye en gran medida el aumento en la incidencia de tumores, infecciones y enfermedades autoinmunes que se producen con la edad. Esta protección podría ser remarcable por lo que respecta al mantenimiento de la actividad citotóxica de las células NK y la capacidad proliferativa de los linfocitos T, muy necesarios para la resistencia a este tipo de enfermedades y que declinan con los años.

Las relaciones entre ejercicio físico y enfermedades cancerosas no están claras y no existen hipótesis válidas de análisis de las relaciones entre

ejercicio y cáncer. En todo caso, la influencia favorable de la actividad física sobre los elementos constitutivos de la inmunidad natural se tiene que interpretar como beneficiosa, dado que la inmunidad natural es un componente crítico en el control de la metástasis tumoral.

Por lo que respecta a las líneas de futuro, el análisis de las consecuencias del ejercicio sobre la respuesta inmunitaria se deberá dirigir hacia el estudio de la incidencia de la actividad física sobre la respuesta de los enfermos neoplásicos y la relación entre la actividad física y los procesos de envejecimiento del sistema inmune, propios de la edad.

Palabras clave: actividad física, inmunidad y deporte, envejecimiento inmunológico, cáncer y deporte.

Introducción

Las primeras informaciones relativas a las influencias deseables y no deseables del ejercicio físico sobre la función del sistema inmune datan de 1902, cuando se declaró la violenta leucocitosis experimentada por un pequeño grupo de corredores después de correr la maratón de Boston (Larrabee, 1902). A partir de ahí se ha ido viendo que el ejercicio físico juega un papel importante en la disminución de la incidencia y la severidad de los procesos infecciosos y los fenó-



menos neoplásicos, aunque no se conocen demasiado bien sus mecanismos. Desde la primera descripción en 1902, el conocimiento y la comprensión de las relaciones entre ejercicio físico y respuesta del sistema inmune se ha ido desarrollando de forma muy lenta:

1. Algunos estudios de los años ochenta demostraron que el ejercicio modifica la distribución de las células mononucleares (McCarthy, 1988), aumenta la eficacia preventiva incrementando la capacidad de respuesta de la inmunidad natural (Brahmi, 1985) y estimula la defensa del huésped ante alteraciones transitorias agudas (Keast, 1988). Todos estos resultados provienen de estudios efectuados sobre poblaciones muy diversas relativos a la tipología, edad, nivel de entrenamiento y estado de salud.
2. Varios estudios longitudinales sobre el efecto de entrenamientos de resistencia y comparaciones cruzadas de cohortes entrenadas y no entrenadas sugieren que el ejercicio tiene un efecto positivo sobre la función inmune (Nehlsen-Cannarella, 1991; Pederson, 1989).
3. El deporte, por su efecto amortiguador del estrés, la ansiedad y la depresión, podría intervenir indirectamente sobre la eficacia y la capacidad de la respuesta inmune (La Perriere, 1990).
4. Por otro lado, hay suficiente información en el sentido de que el ejercicio muy intenso podría disminuir la actividad de defensa inmunitaria y aumentar así la susceptibilidad a la enfermedad (Berglund y Hemmingsson, 1990; Nieman y col., 1990).

A pesar del progreso realizado, todavía hay muchos puntos oscuros relativos al conocimiento de las interrelaciones entre la respuesta inmune y la actividad física. Los motivos de este desconocimiento pueden centrarse en:

1. La excepcional complejidad del sistema inmune.
2. Los elementos que intervienen en la respuesta inmunitaria evidencian un alto grado de interacción entre sí y con las funciones de otros sistemas corporales como son el sistema nervioso central y el neuroendocrino. Por este motivo la respuesta inmune es sensible a las modificaciones de parámetros tales como el comportamiento, las sensaciones, los estados de ánimo o aspectos como la alimentación, el clima y otros muchos factores.
3. En los actuales años noventa, las investigaciones sobre el sistema inmune se han dirigido a descubrir la intervención en la respuesta de nuevas líneas celulares, en la descripción de sus funciones y en el conocimiento de los conjuntos de factores sanguíneos y humorales que regulan su actividad, así como la intervención de otros sistemas funcionales en estos procesos reguladores.
4. La literatura de la inmunología del ejercicio describe estudios sobre los efectos de diferentes tipos de ejercicio (de fuerza, de durancia, etc.), valorados de forma diversa (frecuencia, intensidad, duración), en personas con diferente nivel deportivo (sedentarios, moderadamente entrenados, atletas de competición), que pertenecen a diferentes grupos de población (atletas jóvenes, ancianos, enfermos de sida o cáncer, paráliticos, etc.) y utilizando como indicadores de la calidad de la respuesta inmune muy diversos componentes fenotípicos o funcionales, como muchas y diferentes poblaciones celulares (CD2+, CD3+, CD3+ CD4+, CD3+ CD8+, las relaciones CD4:CD8, CD3- CD56+ y otras) y varios tests (secreción salival de IgA, proliferación celular, citotoxicidad de células *natural killer*, etc.).
5. Algunos puntos cruciales de la inmunología del deporte como son

las interrelaciones entre la respuesta aguda al ejercicio, la adaptación crónica favorecedora de las defensas y la reducción de la incidencia y severidad de la enfermedad en aquellos que intervienen en programas de actividad física y salud, todavía no se conocen demasiado bien y son el objeto de una importante actividad de investigación.

6. Respecto a las líneas de futuro los estudios de las consecuencias del ejercicio sobre la respuesta inmunitaria deberán dirigirse hacia el estudio de la incidencia de la actividad física sobre la respuesta de los enfermos neoplásicos y las relaciones entre la actividad física y los procesos de envejecimiento del sistema inmune, propios de la edad.

Ejercicio e infecciones del tracto respiratorio

La relación entre el ejercicio físico y las infecciones respiratorias sigue un modelo con curva en forma de "J" (figura 1) (Nieman, 1994). Este modelo sugiere que el riesgo de sufrir infecciones respiratorias es menor en los sujetos que realizan entrenamientos moderados, respecto de los sedentarios, y también de los que participan en actividades de ejercicio excesivo y de elevada intensidad (Rodríguez, 1992).

Son pocos los estudios que han investigado sobre esta relación (Heath y col., 1991), y además con métodos de valoración que hacen difícil establecer comparaciones y conclusiones válidas.

En la tabla 1 se representan ocho de estos estudios, seis son diseños epidemiológicos (dos prospectivos y cuatro retrospectivos), y sólo dos se realizaron con diseños experimentales randomizados. Estos estudios sugieren que el ejercicio intenso, tanto agudo como crónico, se asocia con un importante aumento del riesgo de infec-

ción respiratoria. Este riesgo es especialmente elevado durante la primera o segunda semana después de la competición. En uno de los estudios realizados a doble ciego se determinó que cuando los corredores tomaban diariamente 600 mg de vitamina C tres semanas antes de la competición, sólo el 33% enfermaban ante el 68% si no lo hacían (Peters y col., 1993). Heath y col. (1991) demostraron que uno de los factores más importantes de riesgo para los corredores respecto al sufrimiento de enfermedades respiratorias es la distancia total corrida durante el año en el conjunto globalizado de pruebas deportivas y entrenamientos. Se han realizado bastantes estudios comparando el grado de incidencia de enfermedades respiratorias en corredores de diferentes distancias para determinar si el entrenamiento fuerte tiene efectos negativos (Nieman y col., 1989; Nieman y col.,

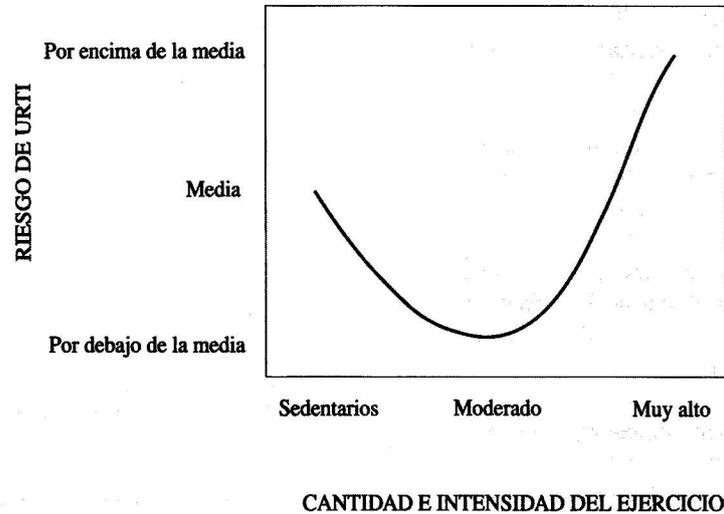


Figura 1. Relación entre diferentes intensidades de ejercicio y riesgo de contraer procesos infecciosos del tracto respiratorio superior (URTI)

Investigador y año de publicación	Número y tipo de sujetos	Diseño de la prueba y método estadístico	Procedimiento de estimación URTI	Resultados esenciales
Peters y Bateman, 1983	141 maratonianos surafricanos, respecto a 124 sujetos control	Incidencia de URTI en 2 semanas después de una carrera de 56 km. Análisis chi cuadrado	Utilización cuestionario personal	Incidencia de URTI dos veces superior en corredores (33,3% contra 15,3%)
Linde, 1987	44 corredores de orientación daneses contra 44 no atletas	Prospectiva de 12 meses test estadístico de Whitney	Sintomatología de URTI autoestimada por diario personal	Los corredores de orientación tenían 2,5 URTI por año. Los controles 1,7
Nieman y col., 1989	294 corredores californianos	2 meses antes y 1 semana después de carreras de 5, 10, 21'1 km. Retrospectivo. Análisis chi cuadrado	Valoración en 2 meses de URTI en entrenamiento o carrera. Valoración personal y semana después	Menor URTI en 42 km.se-1 respecto 12 km.se-1. Ningún efecto de la carrera sobre URTI
Nieman y col., 1990	2.311 corredores de maratón de Los Angeles	2 meses antes y 1 semana después de carrera de 42'2 km. Retrospectivo. Modelo de regresión múltiple logístico.	Valoración en 2 meses de URTI en entrenamiento o carrera. Valoración personal 1 semana después	Más riesgo de URTI corredores ≥ 97 respecto < 32 km.se-1 tasa incidencia 5,9 en participantes sobre no particip.
Nieman y col., 1990	36 mujeres ligeramente obesas. Universidad de Loma Linda	Grupo sedentario y activo al azar. Sesiones de paseo 45 min.se-1. Estadística t-test	Registro diario personal precodificado de síntomas URTI	Grupo activo registra menor incidencia URTI que control (5,1 vs 10,8)
Heath y col., 1991	530 corredores de Carolina del Sur	Prospectiva de 12 meses. Modelo de regresión múltiple	Registro diario persona precodificado de síntomas URTI	Incremento del riesgo URTI en relación con la distancia corrida
Peters y col., 1993	84 corredores surafricanos versus 3 no corredores control	URTI en 2 semanas después de carrera 90 km. Administración de 600 mg.d-1 de vit. C con placebo a doble ciego. Prueba chi-cuadrado ANOVA	Consulta telefónica sobre incidencia y duración de URTI en 2 semanas	Incidencia URTI menor en corredores que tomaban vit. C (33%), respecto a corredores placebo (68%) y controles (49%)
Nieman y col., 1993	32 mujeres mayores inactivas y 12 con mucha actividad	Sujetos distribuidos al azar en sedentarios y activos. 5 sesiones de 37 minutos de paseo por semana durante 23 semanas de set. a nov. chi cuadrado	Registro diario personal precodificado de síntomas URTI	Incidencia URTI 8% en mujeres muy activas, 21% en paseantes y 50% en controles

Tabla 1. Estudios epidemiológicos y experimentales sobre interrelaciones ejercicio/enfermedades infecciosas del tracto respiratorio superior (URTI)



1990; Heath y col., 1991). En cambio, no se han publicado estudios epidemiológicos bastante grandes que comparen las diferencias de incidencia de enfermedades respiratorias entre colectivos sedentarios y otros que tienen un nivel moderado de actividad física. Sí que se han hecho sobre grupos pequeños, que, por lo tanto, sólo pueden aportar datos preliminares. Según estos resultados se evidencia una tendencia a la reducción de la sintomatología de la infección respiratoria por la actividad física moderada (figura 2).

Respuesta inmune aguda al ejercicio

La respuesta aguda incluye el conjunto de los cambios espontáneos y temporales que desaparecen a las pocas horas (antes de las 6 h) después de finalizar el ejercicio.

Los cambios detectados participan de la complejidad de la respuesta orgánica al ejercicio. En este sentido hay que remarcar que hay una clara relación funcional entre el sistema inmune y el neuroendocrino (Blalock, 1989). Estos sistemas producen y utilizan muchas de las mismas señales moleculares (hormonas, linfoquinas y monoquinas). Organos linfoides como el bazo y los ganglios linfáticos están innervados por el sistema nervioso autónomo, y los linfocitos presentan receptores por varias hormonas estresantes.

Efectos del ejercicio agudo sobre la concentración de células inmunes circulantes

Inmediatamente después del ejercicio, los leucocitos totales aumentan en un 50%-100%, con una mayor contribución de los linfocitos y neutrófilos y menor de los monocitos (tabla 2).

El ejercicio de intensidad moderada induce a una menor leucocitosis, linfocitosis y neutrofilia (Nieman y col., 1991). La alteración del número de leucocitosis depende mucho de los cambios inducidos por el ejercicio en los niveles de epinefrina (potente

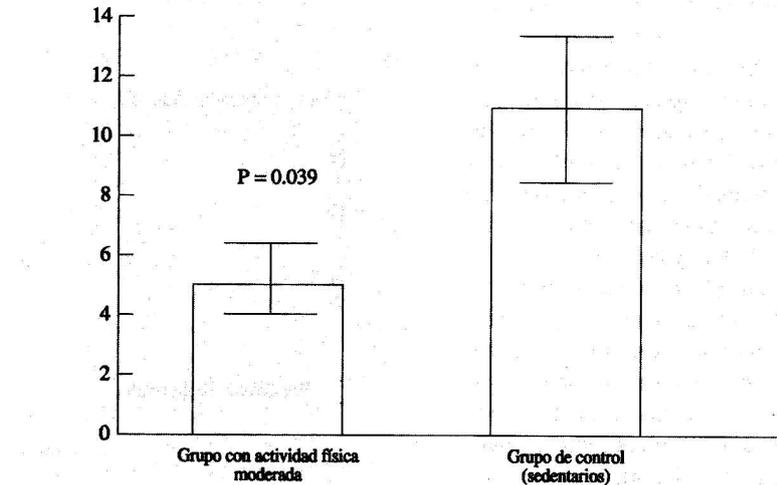


Figura 2. Número de días con sintomatología de infección respiratoria en un período de 15 semanas, correspondientes al período invierno-primavera (Nieman y col., 1990)

agonista β 2-adrenérgico) y cortisol. Los cambios en la concentración de estas dos hormonas en el decurso del ejercicio muestran un importante aumento durante la actividad física para ambas. Al finalizar el esfuerzo, los niveles de epinefrina vuelven rápidamente a la normalidad pero en cambio los de cortisol permanecen elevados durante un largo período de

tiempo que puede durar dos o más horas. Se sabe que el ejercicio induce un incremento rápido en la densidad de β 2-adrenorreceptores linfocíticos, especialmente cuando la intensidad es elevada (Maisel y col., 1990; Murray y col., 1992). La epinefrina causa un aumento transitorio del número de linfocitos circulantes durante el ejercicio, mientras que el cortisol, duran-

	DURANTE	HORAS DESPUÉS
A		
Neutrófilos	aumento	aumento
Eosinófilos	disminución	?
Basófilos	aumento ?	?
Linfocitos	aumento	disminución
Monocitos	sin cambio	aumento
B		
% CD 3+	disminución	sin cambio
% CD 4+	disminución	sin cambio
% CD 8+	sin cambio	sin cambio
% CD16+ (NK)	aumento	sin cambio

Tabla 2. Efectos del ejercicio submáximo sobre A) características de la respuesta leucocitaria y B) subpoblaciones

te la recuperación, produce una linfocitopenia y neutrofilia marcada y prolongada.

a) *Linfocitos.*

De las subpoblaciones linfocíticas mayoritarias (T, B y células NK), son las NK (*natural killer*) las más susceptibles a variar como consecuencia del ejercicio (tabla 2). Inmediatamente después de un ejercicio de elevada intensidad la concentración aumenta en un 150%-300% (Nieman y col., 1993). El número de linfocitos T citotóxicos/supresores también se incrementa de forma remarcable (50%-100%) mientras que los T colaboradores y los B se encuentran relativamente inalterados. Esto explica el importante aumento de la capacidad citotóxica de la sangre, en los períodos de tiempo inmediatamente posteriores a finalizar el ejercicio. Este es un efecto pasajero, ya que una vez pasados 30 minutos, cada una de las subpoblaciones de linfocitos vuelve a abandonar la corriente sanguínea en gran número, como consecuencia de la influencia del cortisol, normalizándose progresivamente su recuento. El significado clínico de los cambios en el número y la función de los linfocitos es totalmente desconocido. Los pocos estudios que han profundizado en la cinética de las modificaciones de las subpoblaciones de linfocitos sanguíneos en atletas sugieren que las alteraciones son transitorias y que, por lo tanto, podrían no tener ningún efecto real y duradero en la función defensiva del individuo. Dado que los linfocitos circulantes representan sólo una pequeña fracción del total de los linfocitos corporales, es posible que los cambios observados tengan un efecto más bien pequeño en la globalidad de la respuesta inmune.

b) *Neutrófilos.*

Los neutrófilos que actúan conjuntamente con las poblaciones de linfocitos NK son unos de los más activos fagocitos.

Participan en la primera línea de la defensa contra agentes infecciosos (Male y Roitt, 1989). Hay una gran evidencia que el ejercicio moderado está asociado con una mejora importante en la capacidad fagocítica de los neutrófilos, mientras que un ejercicio exhaustivo tiene el efecto contrario. En un estudio realizado por Smith y col. (1990) se observó que la capacidad fagocítica de los neutrófilos estaba aumentada al menos 6 h después de realizar durante 1 h ejercicio moderado en un cicloergómetro (en potencias de esfuerzo del 60% de VO₂ max). En cambio, inmediatamente después de una carrera de 20 km, los neutrófilos de 12 corredores eran menos capaces de fagocitar bacterias, un efecto mantenido durante 3 días. Rodríguez, Barriga y de la Fuente (1991), analizaron las propiedades funcionales de los neutrófilos después de realizar un ejercicio moderado y observaron que, además de la capacidad fagocítica, también aumentaban su capacidad de adherencia en el endotelio, la movilidad espontánea y la actividad quimiotáctica.

Efectos sobre los interferones y anticuerpos

a) *Interferones.*

Los interferones ejercen efectos antivíricos que empiezan a las pocas horas de la infección viral y pueden persistir durante días. En un estudio con ocho sujetos no entrenados ha sido descrita una elevación de los niveles de interferones séricos como consecuencia de un ejercicio submáximo de 1 hora de duración en cicloergómetro (Viti y col., 1985). Este aumento, sin embargo, dura por lo menos dos horas, por lo tanto parece que los cambios en los niveles de interferón después de realizar un ejercicio moderado presentan una significación muy pequeña en la respuesta inmune del individuo.

b) *Anticuerpos.*

Hay pocos estudios centrados en el efecto producido por el ejercicio fisi-

co en los niveles de inmunoglobulinas séricas. Los primeros llevados a cabo en corredores parecían apuntar hacia una existencia de niveles comparables a los de otros grupos de población. Los niveles observados de IgA, IgG y IgM son totalmente normales en atletas bien entrenados y no sufren ninguna modificación después de un ejercicio moderado tanto en individuos bien entrenados como en individuos sin entrenar.

En otros estudios se han cuantificado los niveles de inmunoglobulina A secretada. Así se ha evidenciado en 8 esquiadores alpinos de competición una destacada disminución en la concentración de la IgA salivar, muy especialmente después de esfuerzos extenuados. Este efecto no se ha podido determinar exactamente si es aplicable por la exposición a temperaturas frías, en el ejercicio excesivo o a los dos factores a la vez (Simon, 1987), pero otros estudios llevados a cabo sobre ciclistas de ruta o regatistas de kayak (Mackinnon, Ginn y Seymour, 1993) evidencian importantes disminuciones de la concentración de inmunoglobulinas secretadas en la saliva después de ejercicios intensos.

Respecto a las inmunoglobulinas séricas, a pesar de la limitación impuesta por los estudios realizados, parece improbable que los niveles se vean afectados de forma significativa por el ejercicio físico.

La respuesta de fase aguda

Después de un ejercicio de elevada intensidad, el sistema inmune debe participar también en el proceso de reparación de tejidos. El ejercicio intenso, especialmente cuando es prolongado, está asociado con el daño muscular, inflamación local y las reacciones de defensa conocidas como la respuesta de fase aguda (Smith, 1991).

La respuesta de fase aguda implica el sistema del complemento, neutrófilos, macrófagos y varias citoquinas, y puede durar unos cuantos días, mien-



tras se procede a la eliminación del tejido dañado y a ultimar las tareas de reparación y consolidación tisular.

Se especula con el hecho de que el individuo podría encontrarse especialmente desprotegido durante el período de tiempo en que el sistema inmune se encuentra necesariamente dedicado a tareas reparadoras de los tejidos después de un ejercicio intenso, pero esta contingencia difícilmente comprobable, no ha sido todavía medida de forma objetiva (Nieman, 1994).

Respuesta inmune al ejercicio crónico

Los cambios persistentes en la estructura y función del sistema inmune después de entrenamientos regulares se integran en la serie de adaptaciones crónicas al ejercicio. Se han realizado muchos estudios comparando el sistema inmune de atletas y de no atletas, o de individuos sedentarios con los que intervienen en programas de actividad física, comparando las variables inmunológicas antes y después del entrenamiento (Nieman y col., 1993). Muchos de estos estudios no han podido demostrar ningún efecto importante del ejercicio regular en las concentraciones circulantes de los leucocitos totales, de los linfocitos o de otras subpoblaciones. Muchos investigadores han observado que los atletas tienen niveles de inmunoglobulinas séricas dentro del rango de referencia normal así como los controles sedentarios (Nieman y Nehlsen-Cannarell, 1991); pero, en cambio, se ha observado una cierta disminución de los niveles de inmunoglobulinas salivares (Northoff y Berg, 1991).

Aun así, en muchos otros estudios realizados en animales y humanos se ha hecho evidente la importante mejora de la actividad citotóxica de los NK debida al entrenamiento (MacNeil y Hoffman-Goetz, 1993; Nieman y col., 1993).

La estimulación de la proliferación linfocítica no se altera de forma sustancial con el ejercicio en poblaciones

de adultos jóvenes (MacNeil y col., 1991). En cambio se ha descrito una supresión de la función linfocítica en atletas sobreentrenados (Fry y col., 1992). También se ha observado una disminución importante en la capacidad fagocítica de los neutrófilos en atletas de élite comparándolos con controles desentrenados (Smith y col., 1990). Como los neutrófilos son los fagocitos más importantes, se sugiere que hay un aumento del riesgo a infecciones del tracto respiratorio superior con el entrenamiento de elevada intensidad. Resultados obtenidos en animales refuerzan consistentemente el hecho de que el ejercicio crónico intenso está relacionado con cambios negativos en las funciones inmunológicas (Smith y col., 1990).

Efectos de la actividad física durante la enfermedad

Tanto los datos epidemiológicos como los clínicos apoyan el concepto de que el esfuerzo intenso aumenta el riesgo de infección respiratoria a causa de los cambios negativos en la función inmunológica y la elevación de las hormonas estresantes: epinefrina y cortisol. Hay sin embargo otros factores ambientales, como son la nutrición inadecuada (Chandra, 1990) y el estrés psicológico (Cohen y col., 1991), que pueden influir también negativamente.

Si un atleta experimenta de forma súbita e inexplicable una disminución del rendimiento durante el entrenamiento o competición, se debe sospechar una infección viral (Sharp, 1989). Está demostrado que las capacidades mentales y físicas están reducidas durante un episodio infeccioso (Friman y col., 1991; Ilbäck y col., 1991). Si es así, el atleta debe reducir el volumen y la intensidad del entrenamiento para permitir el sistema inmune actuar solo contra la infección. Los médicos deportivos indican que si el atleta tiene síntomas de un resfriado común no presenta contraindicaciones al ejercicio. Sin embargo, si

hay síntomas o signos de implicación sistémica tal como pasa con la gripe (fiebre, dolor muscular, inflamación de ganglios linfáticos, etc.) se debe descansar durante al menos dos semanas para evitar complicaciones serias tales como la cardiomiopatía (Phillips y col., 1986). Estudios en animales y en humanos demuestran que la práctica física intensa durante la fase de incubación de enfermedades virales aumenta la susceptibilidad a las infecciones y la gravedad del proceso.

Ejercicio y envejecimiento inmunológico

El sistema inmune sufre cambios importantes con la edad. El aumento de la incidencia de tumores, infecciones y enfermedades autoinmunes con la edad está ligado con la disminución de la inmunocompetencia.

El proceso de envejecimiento no afecta uniformemente al sistema inmune y hay una gran variación individual (Hessen y col., 1991). En la última década se ha investigado mucho la asociación con los factores ambientales. Una aportación suplementaria de vitamina E ha mostrado un aumento de la inmunidad celular en individuos ancianos, y la deficiencia en vitamina B₆ una disminución (Meydani y col., 1990).

Se ha demostrado que el ejercicio crónico y agudo tiene una gran influencia en las funciones inmunológicas en adultos jóvenes (Nieman y Nehlsen-Cannarella, 1992). No obstante, el papel del ejercicio sobre el sistema inmune de individuos ancianos es una área de investigación muy poco explorada, aunque los datos de los pocos estudios disponibles indicarían posibles aplicaciones y repercusiones en los ámbitos de la salud pública.

Envejecimiento inmunológico

En general, las concentraciones de leucocitos, granulocitos, monocitos y

Investigador y año de publicación	Sujetos	Diseño experimental	Modelo de ejercicio	Valoración inmunitaria	Resultados principales
Pahlavi y col., 1988	34 ratas macho en 4 grupos de edad: 7, 12, 18 y 24 meses	Distribución parejas asignadas a grupos entrenados y no entrenados	Natación 60 minutos: 2·d ⁻¹ , 5·semana ⁻¹ , durante 6 meses	Respuesta esplética linfocitaria a Con A y LPS; producción IL-2 (bioensayo)	Disminución con edad respuesta Con A o LPS y producción IL-2 no prevenible por entrenamiento comprobada en ratas de 7 meses
Crist y col., 1989	14 mujeres mayores de 72 años de edad	Clasificadas en 2 grupos: entrenadas y no entrenadas	Ejercicio aeróbico de 20-30 minutos; 3xse ⁻¹ , en 16 semanas	Actividad citotóxica células NK sólo final estudio	Actividad NK-citotóxica 33% más alta en mujeres entrenadas respecto a no entrenadas
Flatarone y col., 1989	Mujeres activas: 8 jóvenes (30 años) y 9 mayores (71 años)	Respuesta aguda a ejercicios máximo; muestras antes y después	Test máximo cicloergómetro	Actividad citotóxica NK con y sin IL-2; contado células NK	Resultados iguales entre jóvenes y viejas, tanto antes como después de ejercicio máximo
Barnes y col., 1991	30 ratas macho de 6 y 24 meses	10 controles jóvenes, 11 controles viejas; 9 de las viejas sometidas a ejercicio	Carrera de 60 min en cinta al 75% capacidad 5·se ⁻¹ , durante 10 semanas	Inyección de antígeno KLH antes de acabar con sérum valorado específico anti-KLH	Disminución de la respuesta en anticuerpos con la edad no modificada por el ejercicio en viejas
Nasrullah y Mazzeo, 1992	48 ratas en 3 grupos de edad: 3, 12, 22 meses	Distribución parejas asignadas a grupo entrenado y no entrenado	Carrera de 60 min en cinta al 75% capacidad 5·se ⁻¹ , durante 10 semanas	Respuesta linfocitos esplénicos a Con A producción IL-2 y actividad citotóxica NK	Disminución relacionada con la edad de respuesta Con A y IL-2. No efecto de entreno sobre actividad NK citotóxica
De la Fuente, 1992	60 ratoncillos macho en 2 grupos edad: 15 o 60 semanas	Ratoncillos jóvenes y ancianos divididos en 3 grupos de 10 cada uno	Natación hasta agotamiento (194 min) o 90 min·día ⁻¹ durante 20 comparada con controles	Respuesta inducida por PHA de nódulos axilar, esplénicos y tímicos	Natación baja respuesta PHA en todos los grupos, pero 20 días después de ejercicio de natación por 90 min lleva un aumento tanto en jóvenes como en viejos
Niemann y col., 1993	30 sedentarias mayores (70 años); 12 grandes entrenadas (73 años) y 13 jóvenes (22 años)	Comparación cruzada entre grupos; las 30 sedentarias divididas al azar en grupos control y activo	Mujeres de alto nivel entrenamiento 1,6 h·d ⁻¹ 11 años; grupo activo caminar 35 min·d ⁻¹ , 5·se ⁻¹ durante 12 se al 60% de capacidad	Respuesta inducida por PHA de linfocitos sanguíneos; actividad células NK citotóxicas	Los grandes de alto nivel respecto a sedentarias tenían mayor actividad NK y respuesta PHA; 12 semanas de ejercicio de paseo, no tiene ningún efecto sobre las funciones NK o T

Tabla 3. Resumen de siete estudios recientes sobre el ejercicio de endurance y el envejecimiento inmunológico

linfocitos circulantes no cambian de forma apreciable con la edad, aunque el recuento de linfocitos B disminuye ligeramente en edades extremadamente avanzadas. Los linfocitos T también disminuyen y sobre todo los T citotóxicos y supresores (CD8+) ante los T colaboradores (CD4+) y aumenta el número de linfocitos T memoria (Utsuyana y col., 1992). La actividad de otros mecanismos de defensa inespecíficos como los granulocitos y macrófagos parece no modificarse con los años (Ben-Yehuda y Weksler, 1992). Con la edad, hay un aumento de la producción de anticuerpos y de inmu-

noglobulinas monoclonales, pero no se ha demostrado que sea causado por una regulación deficiente de los linfocitos B (Ben-Yehuda y Weksler, 1992). Los linfocitos T son indiscutiblemente los componentes del sistema inmune más sensibles al envejecimiento.

Ejercicio y envejecimiento inmunológico

La tabla 3 resume siete estudios publicados en este área. De éstos, cuatro se han llevado a cabo con modelos animales, y en todos menos en dos se ha evaluado el efecto del ejercicio crónico en la respuesta del sistema inmune.

Los autores concluyen que los individuos ancianos que realizan una actividad física elevada tienen un nivel de actividad de NK superior a la población sedentaria de la misma edad e incluso a adultos jóvenes. La activación de la proliferación de los linfocitos T, que se ve muy afectada por la edad, es significativamente mayor en los deportistas de edad avanzada que en los sedentarios, pero todavía por debajo de los niveles de los jóvenes desentrenados (figura 3). Por lo tanto, el ejercicio de resistencia puede considerarse como un factor que puede evitar la declinación típica relacionada con la edad.

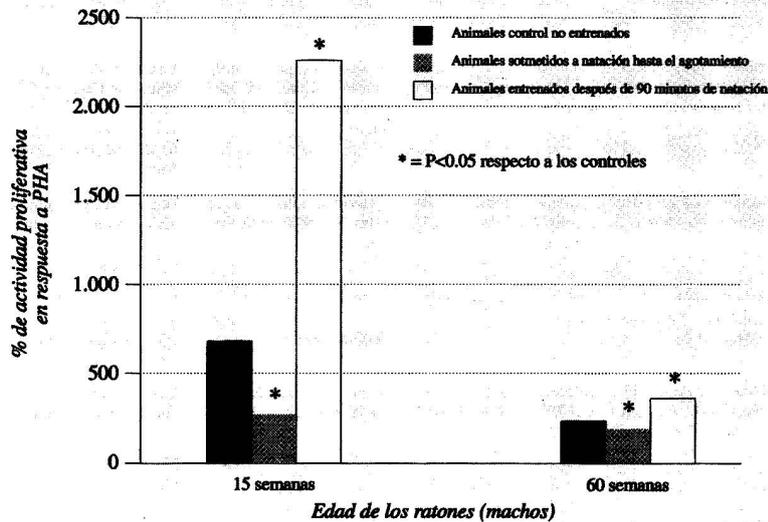


Figura 3. Efectos de la actividad física y el entrenamiento sobre la actividad proliferativa de los linfocitos inducida por fitohemaglutinina (PHA) en ratones jóvenes y viejos (De la Fuente y col., 1992)

Son muchos los análisis de correlación estadística entre variables inmunológicas con las nutricionales y psicológicas, pero aunque no han sido estadísticamente significativas, se cree que una elevada ingesta de vitaminas y minerales durante muchos años puede ser un factor importante en la potenciación de las funciones inmunológicas (Candore y col., 1992).

Ejercicio y cáncer

Se ha visto que el ejercicio reduce el crecimiento de tumores primarios y potencia ciertos aspectos de la inmunidad natural. En la pasada década muchos científicos se han centrado en la pregunta de si el ejercicio aumenta, disminuye o no tiene ningún efecto sobre la resistencia al cáncer. Revisiones recientes de epidemiología humana (Trinchieri, 1992) y bibliografía de experimentación animal (Cohen, 1991; Hoffman-Goetz y MacNeil, 1992) no han resuelto esta pregunta ya que no hay hipótesis unificadas

por la relación entre ejercicio y cáncer. El cáncer incluye más de cien trastornos diferentes todos ellos caracterizados por errores en el crecimiento celular, y toda una serie de etapas de iniciación, promoción, progresión y metástasis, con orígenes complejos genéticos, ambientales y de interacción genético-ambiental.

El ejercicio tiene muchos efectos en los sistemas fisiológicos, y por lo tanto puede influir en el crecimiento tumoral y la función inmune.

Durante un ejercicio agudo aumenta la secreción en la sangre de las hormonas estresantes (ACTH y cortisol). Estos glucocorticoides tienen efectos inmunomoduladores importantes (Münck y Guyre, 1991), y hay muchos ejemplos de los efectos promotores de los glucocorticoides en la inducción de tumores de piel y la activación del virus del tumor mamario (Mainwaring, 1991).

El efecto potencial neoplásico o anti-neoplásico del ejercicio es heterogéneo e incluye un número muy elevado de variables como son: la duración, intensidad y frecuencia de ex-

posición al carcinógeno, motivo por el que se hace difícil evaluar el efecto directo del ejercicio sobre el cáncer.

Metástasis tumoral y ejercicio

Pocos estudios han examinado el impacto del ejercicio aislado, el ejercicio frecuente o el entrenamiento de la endurance en la metástasis tumoral.

Los resultados obtenidos son poco consistentes atendiendo a la elevada variabilidad ya comentada, tanto referente al modelo de ejercicio (duración e intensidad) como a las características del tumor (tipo, potencial metastásico, etc.) así como los relacionados con las diversas circunstancias individuales, ambientales, etc.

Cohen (1991) estudió el crecimiento de un implante primario en ratas, y vio que el ejercicio voluntario no afectaba al crecimiento del implante ni modificaba la incidencia de metástasis pulmonar. Del grupo de animales más gordos había más tendencia a tener metástasis en los animales más activos que en los menos activos con la misma dieta. En cambio, en los grupos de peso medio, no había una asociación clara entre el nivel de actividad física y la incidencia de metástasis.

Otros autores han observado que en ratas con un tumor primario implantado que realizan actividad física disminuye el crecimiento tumoral (Newton, 1965). Por lo tanto, es evidente que para establecer si el ejercicio afecta o no a las metástasis tumorales, deben realizarse protocolos muy bien diseñados, con especial atención al conjunto de parámetros que pueden directa o indirectamente incidir sobre el crecimiento y desarrollo del tumor.

Metástasis tumoral e inmunidad natural

La inmunidad natural se refiere a aquellas células o a sus productos cuya actividad no depende de mecanismos de estimulación propios de la memoria inmunológica. Los componentes mejor estudiados de la inmuni-

dad natural son las células NK y los macrófagos, así como sus citoquinas. Las NK son células granulocíticas grandes CD3- que realizan reacciones citolíticas que no requieren la expresión de las moléculas MHC I ni II en las células diana (O'Shea y Ortaldo, 1992); también producen citoquinas (IFN-, TNF-, IL-1, TGF- β) y muchos factores de estimulación del crecimiento (Trinchieri, 1992) que afectan al comportamiento de las células diana incluyendo las tumorales.

Los macrófagos son fagocitos mononucleares que juegan un importante papel tanto en la inmunidad natural como específica (la primera en asociación con las moléculas MHC II y la segunda con la secreción de citoquinas IL-1, TNF, IFN, y una gran variedad de factores de estimulación colonial, Roitt y col., 1989).

La inmunidad natural es un componente crítico en el control de la metástasis tumoral. La supresión de los NK con la inyección de anticuerpos contra estas células se asocia con un aumento de metástasis en ciertos sistemas tumorales experimentales (Gorelik y col., 1982). Sin embargo, cuando la masa tumoral es relativamente grande, las NK son inefectivas (Lala y col., 1985). Estas células (NK y macrófagos) están reguladas por citoquinas y también por hormonas. La mayoría de los trabajos realizados sobre las NK han centrado más su papel en el control de la metástasis tumoral que en intervenir sobre la iniciación o fases de promoción de la carcinogénesis.

El entrenamiento en animales evidencia un efecto potenciador de la actividad de las NK tanto *in vitro* como *in vivo*, manteniéndose incluso después de tres semanas de suspensión del entrenamiento (MacNeil y Hoffman-Goetz, 1993). El tratamiento previo de los animales con anticuerpos anti-NK, abolía por completo los efectos favorables del ejercicio sobre la actividad citotóxica de NK tanto *in vitro* como *in vivo*.

Aunque estos hechos sugieren que existe una relación entre el entrenamiento físico y la reducción de metástasis mediada por factores inmunes naturales, esta interpretación está fuertemente influida por el modelo tumoral específico usado. La insuficiente evidencia experimental se explica por la complejidad del proceso metastásico, y la misma naturaleza del sistema de respuesta inmune. Por otro lado, también contribuye a ello la heterogeneidad individual en la respuesta de adaptación al ejercicio y las dificultades de estudiar procesos dinámicos usando observaciones estáticas.

Es probable que la progresiva incorporación en este ámbito de la metodología y las técnicas de estudio basadas en la biología molecular pueda en un tiempo no demasiado largo suministrar información más detallada y precisa referente a las interacciones entre ejercicio físico, inmunidad natural y metástasis tumoral.

Bibliografía

- BEN-YEHUDA A., WEKSLER M.E. "Immune senescence: mechanisms and clinical implications". *Cancer Invest.* 10: 525-531, (1992).
- BERGLUND B., HEMMINGSSON P. "Infectious disease in elite cross-country skiers: a one year incidence study". *Clin Sports Med.* 2: 19-23 (1990).
- BLALOCK J.E. "A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems". *Physiol Rev.* 69: 1-32 (1989).
- BRAHMI Z., THOMAS J.E., PARK M., DOWDESWELL I.A.G. "The effect of acute exercise on natural killer cell activity of trained and sedentary human subjects". *J Clin Immunol.* 5: 321-328 (1985).
- CANDORE G., DI LORENZO G., CARUSO C. "The effect of age on mitogen response T cell precursors in human beings is completely restored by IL-2". *Mech Ageing Dev.* 63: 297-307, (1992).
- CHANDRA R.K. "Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future". *Am J Clin Nutr.* 53: 1087-1101 (1990).
- COHEN S., TYRRELL D.A. SMITH A.P. "Psychological stress and susceptibility to the common cold". *N. Engl J Med.* 325: 606-612 (1991).
- COHEN L.A. "Physical activity and cancer". In: *Cancer Prevention*, VT De Vita, Jr, S Hellman, and SA Rosenberg (Eds). Philadelphia: JB Lippincott, 1991, pp 1-10.
- DE LA FUENTE M., FERRANDEZ J., MIGUEL J., HERNANZ A. "Changes with aging and physical exercise in ascorbic acid content and proliferative response of murine lymphocytes". *Mech Ageing Dev.* 65: 177-186, (1992).
- FRIMAN G., ILBÄCK N.G., CRAWFORD D.J., NEUFELD H.A. "Metabolic responses to swimming exercise in *Streptococcus pneumoniae* infected rats". *Med Sci Sports Exerc.* 23: 415-421, (1991).
- FRY R.W., MORTON A.R., GARCI-WEEB P. "Biologic response to overload training in endurance sports". *Eur. J. Appl. Physiol.* 64: 335-344, (1992).
- GORELIK E., WILTROUT R.H., OKUMURA K., HABU S., HERBERMAN R.B. "Role of NK cells in the control of metastatic spread and growth of tumor cells in mice". *Int J Cancer* 30: 107-112, (1982).
- HEATH G.W., MACER C.A., NIEMAN D.C. "Exercise and upper respiratory tract infection: is there a relationship?" *Sports Med.* 14: 353-365, (1992).
- HESSEN M.T., KAYE D., MURASKO D.M. "Heterogeneous effects of exogenous lymphokines on lymphoproliferation of elderly subjects". *Mech Ageing Dev.* 58: 61-73, (1991).
- HOFFMAN-GOETZ L., MACNEIL B. "Exercise, natural immunity, and cancer: causation, correlation, or conundrum". In: *Exercise and Disease*, RR. Watson and M. Eisinger. (Eds). Boca Raton, FL: CRC Press, 1992, pp 37-62.
- ILBÄCK N.G., FRIMAN G., CRAWFORD D.F., NEUFELD H.A. "Effects of training on metabolic responses and performance capacity in *Streptococcus pneumoniae* infected rats". *Med Sci Sports Exerc.* 23:422-427, (1991).
- KEAST D., CAMERON K., MORTON A.R. "Exercise and the immune response". *Sports Med.* 5: 248-267 (1988).
- LALA P.K., SANTER J., LIBENSON H., PARHAR R.S. "Changes in the host natural killer cell population in mice during tumor development: kinetics and *in vivo* significance". *Cell Immunol.* 93: 250-264, (1985).
- LA PERRIERE A.R., ANTONI M.H., SCHNEIDERMAN N. "Exercise intervention attenuates emotional distress and natural killer decrements following notification of positive serologic status for decrements following notification of positive serologic status for HIV-1". *Biofeedback Self-Regul.* 15: 229-242, (1990).
- LARRABEE R.C. "Leukocytosis after violent exercise". *J Med Res.* 7: 76-82 (1902).
- MAKKINNON L.T., GINN, E., SEYMOUR, G.J. "Decreased salivary immunoglobulin A secretion rate after intense interval exercise in elite kayakers". *Eur. J. Appl. Physiol Occup. Physiol.*, 67: 180-184, (1993)
- MACNEIL B., HOFFMAN-GOETZ L., KENDALL A., HOUSTON A.M., ARUMUGAM Y. "Lymphocyte proliferation responses after exercise in men:



- fitness, intensity, and duration effects". *J. Appl. Physiol.* 70: 179-185, (1991).
- MACNEIL B., HOFFMAN-GOETZ L. "Effect of exercise on natural cytotoxicity and pulmonary tumor metastase in mice". *Med. Sci. Sports Exerc.* 25: 922-928, (1993).
- MACNEIL B., HOFFMAN-GOETZ L. "Chronic exercise enhances *in vivo* and *in vitro* cytotoxic mechanisms of natural immunity in mice". *J. Appl. Physiol.* 74: 388-395, (1993).
- MAINWARING WIP. "Hormones and cancer". In: *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. Franks and Teich (Eds). Oxford University Press, 1991, pp 357-385.
- MAISEL A.S., HARRIS T., REARDEN C.A., MICHEL M.C. "B-Adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise". *Circulation* 82: 2003-2010, (1990).
- MALE D., ROITT I. "Adaptive and innate immunity". In: *Immunology*, 2nd Ed. Roitt (Eds). New York: Gowe Mediccal Publishing, 1989, pp. 1-10.
- MCCARTHY D.A., DALE M.M. "The leukocytosis of exercise: a review and model". *Sports Med.* 6: 282-287 (1988)
- MEYDANI S.N., BARKLUND M.P., LIU S. "Vitamin E supplementation enhances cell mediated immunity in healthy elderly subjects". *Am. J. Clin. Nutr.* 52: 557-563, (1990).
- MÜNCK A., GUYRE P.M. "Glucocorticoids and immune function". In: *Psychoneuroimmunology*, R Ader, Felten L and Cohen N, (Eds) San Diego: Academic Press, 1991, pp 447-474.
- MURRAY D.R., IRWIN M., REARDEN C.A., ZIEGLER M., MOTULSKY H., MAISEL A.S. "Sympathetic and immune interactions during dynamic exercise: mediation via a B-adrenergic dependent mechanism". *Circulation* 86: 203-213, (1992).
- NEHLSSEN-CANNARELLA S.L., NIEMAN D.C., BALK-LAMBERTON A.J. "The effects of moderate exercise training on immune response". *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 64-70 (1991).
- NEWTON G. "Tumor susceptibility in rats: Role of infantile manipulation and later exercise". *Psychol Rep* 16: 127-132, (1965).
- NIEMAN D.C., HENSON G., GUSEWITCH. "Physical activity and immune function in elderly women". *Med. Sci. Sports Exerc.* 25: 823-831, (1993).
- NIEMAN D.C., NEHLSSEN-CANNARELLA S.L., DONOHUE K. "The effects of acute moderate exercise on leukocyte and lymphocyte subpopulations". *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 578-585, (1991).
- NIEMAN D.C., JOHANSEN L.M., LEE W.J. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 29: 289-296, (1989).
- NIEMAN D.C., NEHLSSEN CANNARELLA. "The effects of acute and chronic exercise on immunoglobulins". *Sports Med.* 11: 183-201, (1991).
- NIEMAN D.C., MILLER A.R., HENSON D.A. "The effects of high versus moderate intensity exercise on natural killer cell cytotoxic activity". *Med. Sci. Sports Exerc.* 25: 1126-1134, (1993).
- NIEMAN D.C., JOHANSEN L., LEE J.W., ARABATZIS K. "Infectious episode before and after the Los Angeles Marathon". *J. Sports Med. Phys. Fitness* 30: 316-328 (1990).
- NIEMAN D.C., NEHLSSEN-CANNARELLA. "Exercise and infection". In: *Exercise and Disease*, M Eisinger and RW Watson (Eds) Boca Raton, F: CRC Press, 1992, pp 121-148.
- NIEMAN D.C. "Physical activity, fitness and infection". In: *Exercise, fitness, and health: A consensus of current knowledge*. Bouchard (Ed). Champaign, IL: Human kinetics Books, (1994).
- NORTHOFF H., Berg A. "Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise". *Int. J. Sports Med.* 12: 9-15, (1991).
- O'SHEA J., ORTALDO J.R. "The biology of natural killer cells: insights into the molecular basis of function". In: *The Natural Killer Cell*, CE Lewis and JO'D McGee. (Eds) Oxford: IRL Press at Oxford University Press, 1992, pp. 1-40.
- ORSON F.M., SAADEH C.K., LEWIS D.E., NELSON D.L. "Interleukin 2 receptor expression by T cells in human aging". *Cell Immunol.* 124: 278-291, (1989).
- PEDERSON B.K.N., TVERDE L., CHRISTENEN L.D., KLARLUND K., KRAGBAK S., HALKJØR-KRISTESEN J. "Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons". *Int. J. Sports Med.* 10: 129-31 (1989).
- PETERS E.M., GOETZCHE M., GROBBELAAR, NOAKES T.D. "Vitamin C supplementation reduces the incidence of posttrace symptoms of upper respiratory tract infection in ultra-marathon runners". *Am. J. Clin. Nutr.* 57: 170-174, (1993).
- PHILLIPS M., ROBINOWITZ M., HIGGINS J.R., BORAN K.J., REED T., VIRMANI R. "Sudden cardiac death in Air Force recruits: a 20 year review". *JAMA* 256: 2696-2699, (1986).
- RODRÍGUEZ, A.B., BARRIGA C., de la FUENTE, M. "Phagocytic function of blood neutrophils in sedentary young people after physical exercise". *Int. J. Sports Med.*, 12: 276-280 (1991).
- ROITT I., BROSTOFF J., MALE D. *Immunology*. London: Gower Medical Publishing, 1989, 99 1: 1-25.
- RODRÍGUEZ, J.I. "Sistema immunològic i exercici". *Apunts*, XXIX: 161-171, (1992)
- SHARP J.C.M. "Viruses and the athlete". *Br. J. Sports Med.* 23: 47-48, (1989).
- SIMON H.B. "Exercise and Infection". *Physician Sportsmed.* 15: 134-141, (1987).
- SMITH LI. "Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness?" *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 542-551, (1991).
- SMITH J.A., TELFORD R.D., MASON I.B., WEIDEMANN M.J. "Exercise, training and neutrophil microbicidal activity". *Int. J. Sports Med.* 11: 179-187, (1990).
- TRINCHIERI G. "Natural killer cells in haemopoiesis". In: *The Natural Killer Cell*, CE Lewis and JO' mcGee (Eds). Oxford: IRL Press at Oxford University Press, 1992, pp. 41-65.
- UTSUYAMA M., HIROKAWA K., KURASHIMA C. "Differential age changes in the numbers of CD4+ CD45RA+ and CD4+CD29+ T cell subsets in human peripheral blood". *Mech Ageing Dev.* 63: 57-68, (1992).
- VITI A., MUSCETTOLA M., PAULESI L., BOCCI V., ALMI A. "Effect of Exercise on plasma interferon levels". *J. Appl. Physiol.* 59: 426-428, (1985).