

Ejercicio y sistema inmune

CAROLINA AGUILAR LONDOÑO¹, NATALIA ZULUAGA ZAPATA¹,
PABLO J. PATIÑO GRAJALES², DOMINGO CARABALLO GRACIA³

INTRODUCCIÓN

SE HA DEMOSTRADO QUE EL EJERCICIO hecho a diferentes intensidades cumple una función moduladora sobre diversos sistemas, y que su acción sobre la respuesta inmune es de gran importancia. Por lo tanto, es necesario esclarecer si estos cambios constituyen efectos benéficos o perjudiciales en cuanto a las adaptaciones del hospedero frente a diversos agentes patógenos. El estudio de estos cambios inducidos por el estrés físico puede tener un impacto grande en la comprensión y prevención de algunas enfermedades que involucran la respuesta del sistema inmune como las alergias, las infecciones, las inmunodeficiencias y el cáncer.

En este artículo se presenta una revisión actualizada de la información existente al respecto, con el propósito de aportar elementos que ayuden a comprender este fenómeno biológico, así como sus implicaciones para la salud humana.

Se han estudiado varios parámetros de la respuesta inmune durante el ejercicio físico, entre ellos su relación con la respuesta hormonal al estrés y el comportamiento de las diferentes hormonas de acuerdo con la intensidad de aquél. También se han evaluado los cambios en las poblaciones de células sanguíneas (linfocitos, monocitos y neutrófilos) así como el comportamiento de las citoquinas y la síntesis de inmunoglobulinas específicas. Todo esto ha permitido establecer una relación entre los sistemas inmune y neuroendocrino, la cual explicaría en

.....
¹ Estudiante XI semestre, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

² Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Corporación Biogénesis y Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

³ Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Correspondencia: Domingo Caraballo, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia, Colombia. Teléfono: (574) 210 6030. Fax: (574) 263-02-53. Email: dcaraballo@medicina.udea.edu.co

Recibido: noviembre 25 de 2005

Aceptado: mayo 23 de 2006

gran medida los diferentes cambios que ocurren durante la actividad física en la respuesta y la adaptación inmunes, así como las diferencias de acuerdo con la intensidad y la frecuencia del estrés físico.

PALABRAS CLAVE

EJERCICIO

NEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA

REGULACIÓN HORMONAL

RESPUESTA CARDIOPULMONAR

RESPUESTA INMUNE

SUMMARY

EXERCISE AND THE IMMUNE SYSTEM

IT HAS BEEN DEMONSTRATED THAT PHYSICAL EXERCISE, carried out at diverse intensities, modulates the function of different human body systems, and that it plays a major role in the immune response. Therefore, it is necessary to find out if these changes have benefic or harmful effects on the host adaptation against several pathogenic agents. The study of these physical-stress-induced changes might have a great impact on the comprehension and prevention of some diseases that involve activation of the immune system such as allergies, infections, immunodeficiencies and cancer.

This article presents a review of current information concerning this area, with the purpose of providing concepts to help readers understand this biological phenomena and their implications in human health. Several immune response parameters have been studied during physical exercise, including their

relationship with the stress-induced hormonal response and the profile of different hormones according to the intensity of physical activity. Also, changes in blood cell populations (lymphocytes, monocytes and neutrophils) and the behavior of cytokines and the synthesis of specific immune globulins have been assessed. This knowledge has allowed to establish a relationship between the immune and neuroendocrine systems, which might explain the various changes in the immune response and the adaptation seen in physical activity, as well as the differences found at diverse exercise intensity and frequency levels.

KEY WORDS

CARDIORESPIRATORY RESPONSE

HORMONAL REGULATION

IMMUNE RESPONSE

NEUROIMMUNOENDOCRINOLOGY

PHYSICAL EXERCISE

INTRODUCCIÓN

SE CONSIDERA COMO EJERCICIO la realización de cualquier actividad física con el fin de mantener el estado físico, mejorar la salud, corregir una deformidad o restablecer el adecuado funcionamiento de determinados órganos y la normalidad de las funciones corporales.

El ejercicio físico supone la participación de prácticamente todos los sistemas y órganos del cuerpo humano. La respuesta de adaptación de los sistemas cardiovascular, musculoesquelético, neuroendocrino e inmunológico varía con la duración, la intensidad y la cronicidad con que se lleva a cabo la actividad física. Las respuestas

fisiológicas al ejercicio, como las que se producen ante cualquier otro tipo de estímulo, corresponden a los cambios súbitos y transitorios que experimenta la función de un determinado órgano o sistema, o bien a los cambios funcionales que se producen durante la realización del ejercicio y que desaparecen rápidamente una vez finalizada la actividad. Si el estímulo persiste con la frecuencia y duración suficientes, se producirán adaptaciones en los sistemas que facilitarán las respuestas fisiológicas cuando se realice la actividad física, las cuales implican la respuesta integrada de diferentes sistemas. El sistema muscular es el efector de las órdenes motoras generadas en el sistema nervioso central (SNC), y la activación de otros sistemas es fundamental para el apoyo energético del tejido muscular de modo que se pueda mantener la actividad motora. La variación en el sistema cardiovascular se caracteriza por un aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de las demandas miocárdicas de oxígeno,¹ todo lo cual depende a su vez de la liberación a la sangre de múltiples hormonas de estrés tales como adrenalina, noradrenalina, beta endorfina, hormona del crecimiento y cortisol, y de una ligera disminución en la concentración de insulina.²

Por otro lado, las adaptaciones cardiopulmonares que suceden durante el ejercicio estático y dinámico reflejan la capacidad del cuerpo humano para alterar los procesos fisiológicos con el fin de alcanzar las demandas metabólicas. Las adaptaciones del sistema cardiovascular y la efectividad del entrenamiento físico dependen marcadamente de la duración, la intensidad, la frecuencia y el tipo de ejercicio que se realiza y de la capacidad individual para tolerar el entrenamiento.

El sistema endocrino, gracias a la modulación de los procesos anabólicos y catabólicos, juega un papel esencial en la adaptación fisiológica al entrenamiento. Uno de los efectos del entrenamiento físico es la hipertrofia muscular, que depende en gran medida del factor de crecimiento similar a la

insulina 1 (IGF-1) que es un componente fundamental del eje hormona del crecimiento (GH)-IGF-1, un sistema de mediadores que controla el crecimiento somático y de los tejidos en muchas especies.³ Varios estudios han demostrado que los sujetos entrenados tienden a presentar niveles mayores de IGF-1.⁴ La imposición repentina de un entrenamiento intenso lleva primero a adaptaciones hormonales que sugieren un estado catabólico, pero en algún punto ocurre un rebote anabólico. Compatible con lo anterior, los períodos largos de entrenamiento (5 meses a un año) se han asociado con un aumento en los niveles de hormona del crecimiento e IGF-1.⁵

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el sistema simpático son los encargados de la respuesta ante un tipo de estrés como el generado por el ejercicio físico para mantener la homeostasis. Los componentes centrales de este sistema se localizan en el hipotálamo y en el tallo cerebral. El sistema neuroendocrino puede ser activado aun cuando el cuerpo esté en reposo, pues responde a múltiples señales, tanto circadianas como neurosensoriales y límbicas, las que a su vez pueden ser modificadas por la secreción de citoquinas. Las más importantes durante esta respuesta son las producidas durante la reacción inflamatoria, particularmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6). La activación del sistema neuroendocrino acelera los reflejos motores, aumenta la atención y la función cognitiva y disminuye el apetito y la actividad sexual. Además, la activación de este sistema incluye cambios en la función cardiovascular y en el metabolismo intermediario e inhibe la inflamación mediada por el sistema inmune.⁶ Es importante anotar que los efectos inmunológicos benéficos de la actividad física están siempre restringidos a niveles de intensidad moderada. En efecto, hay evidencia en la literatura tanto en animales como en seres humanos de que el ejercicio intenso puede resultar en un incremento de la incidencia de enfermedades infecciosas y en una disminución

correspondiente en varios mediadores de la función inmune.⁷

EJERCICIO E INMUNORREGULACIÓN HORMONAL

UN GRAN NÚMERO DE TRABAJOS sugieren que neurohormonas derivadas principalmente del hipotálamo y de la pituitaria anterior se encuentran involucradas en la modulación de la respuesta inmune durante el estrés físico. Tanto la beta-endorfina, como la ACTH, la GH y la prolactina han mostrado capacidad de modulación sobre la actividad de las células NK y sobre el incremento de éstas durante el ejercicio.^{8,9} Los niveles de GH y prolactina aumentan en respuesta al ejercicio,¹⁰ y esto se ha demostrado con el incremento de las células linfoides que contienen receptores para estas hormonas.⁹

Tanto los neuropéptidos mencionados como las hormonas neuroendocrinas de la hipófisis y algunas monoaminas, como la serotonina, son influenciados por el ejercicio físico y se ha demostrado que todos ellos afectan la función inmune.¹¹ De igual manera, la evidencia acumulada sugiere que la activación del sistema inmune se comunica al SNC y puede modificar la función del sistema neuroendocrino. Se postula que esta comunicación es mediada principalmente por factores solubles sintetizados por células del sistema inmune, tales como neuropéptidos y citoquinas, moléculas que actuarían en el hipotálamo y la pituitaria.¹²

Es así como muchos autores han descrito una comunicación bidireccional entre los sistemas nervioso e inmune. La evidencia acerca de la innervación de los órganos linfoides primarios y secundarios ha establecido los nexos necesarios para explicar la modulación neuronal de la inmuni-

dad. Esta interconexión de los sistemas inmune, nervioso y hormonal es altamente funcional y está influenciada por agentes estresantes como el ejercicio físico. De lo anterior se puede concluir que la actividad de los sistemas nervioso y endocrino puede modificar la función inmunológica, mientras que la respuesta inmune puede alterar las funciones nerviosa y endocrina; por esto hoy nos referimos a la neuroendocrinoinmunología, como una interacción recíproca entre estos sistemas.¹³

A continuación se revisan las modificaciones específicas que tienen lugar durante la actividad física dependiendo de la intensidad con que se la ejecute.

CITOQUINAS

Las citoquinas hacen parte de la respuesta sistémica generada por el ejercicio. Son proteínas de bajo peso molecular y péptidos que median interacciones entre las células involucradas en las respuestas inmunes. Por ejemplo, facilitan el aflujo de linfocitos, neutrófilos, monocitos y otras células que participan en la depuración del antígeno y la recuperación del mismo. La respuesta inflamatoria local se acompaña de una respuesta sistémica conocida como de fase aguda.¹⁴ Existen varias similitudes entre el ejercicio de alta intensidad y las reacciones inmunes en un proceso inflamatorio, tales como la movilización y activación de leucocitos, la inducción de la respuesta de fase aguda, los incrementos en la producción de proteínas proinflamatorias, la infiltración celular y el daño tisular.

En muchos casos las citoquinas tienen múltiples actividades biológicas, y diferentes citoquinas pueden llevar a cabo la misma actividad, lo cual provee una redundancia funcional en los sistemas inmune e inflamatorio. Se ha demostrado que el

ejercicio intenso y prolongado aumenta la concentración plasmática de cuatro citoquinas: IL-1ra, IL-6, IL-8 e IL-10.¹⁵

La IL-1ra es un inhibidor potente de la IL-1, un mediador temprano crítico de las respuestas inflamatoria y sistémica. La IL-6 es una citoquina multifuncional, expresada por muchos tipos diferentes de células que regulan la respuesta inmune, la hematopoyesis, la respuesta de fase aguda y la inflamación. Recientemente se ha propuesto que la IL-6 ejerce efectos antiinflamatorios, aunque en ciertas circunstancias puede promover la inflamación.¹⁶ Además, induce proteínas de fase aguda y estimula el eje HHA, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis. La IL-8 también tiene muchas funciones: es producida por una amplia variedad de células y se la clasifica como una quimioquina, porque funciona como proteína quimiotáctica de granulocitos y linfocitos.¹⁷ La IL-10 es producida por diferentes tipos de células, incluyendo los macrófagos activados y funciona como un regulador negativo del sistema inmune gracias a que inhibe la síntesis de muchas citoquinas, incluidas IL-1, 6 y 8.¹⁸ Por lo tanto, la IL-10 es crucial para la limitación de las respuestas inflamatorias. De acuerdo con lo anterior, es claro que varias de las citoquinas presentes en el plasma durante el ejercicio intenso y prolongado tienen actividad antiinflamatoria.¹⁹

Se ha sugerido que la IL-6 puede estar involucrada en la respuesta de fase aguda postejercicio y se demostró el aumento de sus niveles inmediatamente después de una maratón.²⁰ El incremento del TNF- α y de la IL-1 β se acompaña de un aumento marcado en la concentración de IL-6, que se equilibra simultáneamente con la liberación de inhibidores de citoquinas como la IL-1ra y el receptor de TNF, y la citoquina antiinflamatoria IL-10. Estos hallazgos sugieren que las citoquinas antiinflamatorias y los inhibidores de citoquinas restringen la magnitud y la duración de la respuesta inflamatoria durante el ejercicio. La presencia de

diversas citoquinas en la orina después del ejercicio demuestra que la producción de un amplio espectro de citoquinas en respuesta al ejercicio es un fenómeno que acompaña al estrés físico.²¹

Una posible explicación para estos cambios en los niveles de citoquinas durante el estrés físico puede ser la liberación de glucocorticoides y catecolaminas, las hormonas de estrés, que alcanzan altos niveles durante el ejercicio prolongado e intenso; estas hormonas inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias y estimulan la de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10.¹⁹ Además, una respuesta inmune excesiva mediante la estimulación del sistema de estrés genera un mecanismo de retroalimentación negativa que protege al organismo de una sobreexposición a citoquinas proinflamatorias y a otros productos de macrófagos activados, los cuales tienen el potencial de generar un daño de los tejidos corporales.

Según estudios previos, la respuesta de las citoquinas al ejercicio ha sido ligada al daño muscular, pero hoy se sabe que la IL-6 es producida en relación tanto con ejercicios excéntricos -en los que el movimiento se produce en sentido contrario a la contracción muscular-, como en ejercicios concéntricos -en los que el sentido del desplazamiento es el mismo que el de la fuerza muscular-, aun sin daño muscular. Dado que la IL-6, más que otras citoquinas, es producida localmente en el músculo esquelético en grandes cantidades en respuesta al ejercicio, y además tiene propiedades como factor de crecimiento, es posible que juegue un papel beneficioso y que esté involucrada en los cambios metabólicos mediados por el ejercicio.²²

INMUNOGLOBULINAS

EXISTEN EVIDENCIAS QUE INDICAN que el entrenamiento crónico fuerte puede incrementar el riesgo de infección del tracto respiratorio

superior (ITRS).²³ Aunque son posibles diferentes mecanismos, se ha propuesto que las ITRS pueden resultar de una reducción en los niveles de IgA secretoria²⁴ que es el principal mediador de la inmunidad de las mucosas;²⁵ esta inmunoglobulina interfiere con la unión viral a las superficies epiteliales y neutraliza directamente los virus en las células epiteliales, se une a antígenos en la lámina propia de la mucosa y está involucrada en la excreción de antígenos virales hacia la luz a través del epitelio adyacente.²⁶ Una deficiencia de IgA secretoria se asocia con ITRS en la comunidad general y en atletas de alto rendimiento.²⁴

La tasa de producción de IgA usualmente cae después de un ejercicio intenso sea breve o de larga duración.²⁷ Sin embargo, existen estudios que demuestran que el ejercicio breve pero intenso no es suficiente para suprimir la secreción de IgA. El mecanismo de supresión de la IgA secretoria durante el ejercicio fuerte es incierto, pero podría involucrar cambios en el transporte de moléculas de IgA a través del epitelio de la mucosa; alternativamente, la vasoconstricción mediada por el sistema simpático en la submucosa oral puede reducir la migración de las células que sintetizan y secretan la IgA.²⁸ A pesar de la inmunosupresión aguda postejercicio, existen incrementos pequeños, pero estadísticamente significativos, de los niveles preejercicio de todas las clases de inmunoglobulinas salivares después de un programa de entrenamiento de 12 semanas.²⁹

En conclusión, tanto la concentración absoluta como la tasa de secreción de IgA aumentan durante el reposo, mientras que la concentración relativa de proteínas permanece estable. El concepto actual de los inmunólogos del ejercicio es que cuando éste es moderado puede potenciar la función inmune y, por lo tanto, ayudar a resistir las infecciones virales, mientras que el ejercicio extremo puede suprimir la respuesta inmune e incrementar la susceptibilidad a dichas infecciones.³⁰

FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS NK

ESTÁ BIEN DOCUMENTADO QUE UNA CARGA de ejercicio agudo resulta en un incremento en la concentración y la actividad total de las células NK en la sangre periférica.^{31,32} Los efectos del ejercicio agudo sobre la función y el número de las células NK varían según el tipo y la intensidad del ejercicio.³³⁻³⁵ Generalmente hay un aumento transitorio de la actividad de las células NK tanto durante el ejercicio moderado como durante el extremo, seguido por una inmunosupresión sólo durante el ejercicio extremo.³⁶

De otro lado, los niveles basales de actividad de las células NK en sujetos entrenados no han sido tan bien estudiados como los efectos agudos; algunos autores han mostrado una mejoría en la actividad de las células NK, mientras que otros han sido incapaces de confirmar estos hallazgos.³⁷⁻⁴⁰

FUNCIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

LOS EFECTOS DEL EJERCICIO SOBRE LA FUNCIÓN de los macrófagos pueden ser mediados por las alteraciones que induce sobre el SNC o el eje HHA. Muchos estudios han correlacionado los niveles plasmáticos de las hormonas de estrés con alteraciones en la función de los macrófagos. Desafortunadamente pocos estudios han determinado cuáles hormonas específicas son las responsables de los cambios inducidos por el ejercicio en la función de los macrófagos.⁴¹

Existe una amplia evidencia que demuestra que el número de macrófagos, al igual que el de linfocitos circulantes, se incrementa transitoriamente (50-100%) en la sangre periférica como respuesta al

ejercicio agudo.^{42,43} Podría ser que los cambios en las subpoblaciones de monocitos dependan de la duración y la intensidad del ejercicio, de modo que los monocitos maduros migrarían afuera de la vasculatura en el ejercicio de larga duración.⁴⁴ Sin embargo, una causa más probable de la monocitosis inducida por el ejercicio es la disminución en la marginación de los monocitos causada por alteraciones hemodinámicas vasculares o por cambios en las interacciones entre los monocitos y las células endoteliales mediados por catecolaminas.⁴¹

Se debe aclarar que los efectos del ejercicio en la función de los macrófagos, y en otras funciones celulares del sistema inmune, no son mediados exclusivamente por las elevaciones en las hormonas neuroendocrinas inducidas por el ejercicio. Por ejemplo, se sabe que el ejercicio causa daño del tejido muscular, lo que puede desencadenar una respuesta de fase aguda, iniciada por la infiltración de células inflamatorias.⁴⁵ Otros mecanismos potenciales causantes de los cambios en los macrófagos pueden incluir el aumento de la temperatura corporal,⁴⁶ la disponibilidad de fuentes energéticas,⁴⁷ la endotoxemia sistémica inducida por el ejercicio⁴⁸ y las alteraciones en la producción y sensibilidad de las moléculas autocrinas y paracrinas que cumplen un papel regulador.⁴⁹

El ejercicio tiene potentes efectos estimuladores de la función efectora de los macrófagos, incluyendo la fagocitosis, la actividad antitumoral, la producción de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno y la quimiotaxis. Sin embargo, no todas las funciones de los macrófagos son potenciadas por el ejercicio. Se ha documentado una reducción inducida por el ejercicio en la expresión de moléculas MHC II en los macrófagos, así como en la capacidad de presentación de antígenos. Finalmente, se debe aclarar que sigue siendo desconocida la causa de los cambios en la

función de los macrófagos durante el ejercicio, pero puede depender de las variaciones que se producen en los factores neuroendocrinos.⁵⁰

CONCLUSIÓN

EN ESTA REVISIÓN SE EXPONE la relación estrecha entre el ejercicio y los cambios fisiológicos que se generan en el sistema inmune, los cuales ocurren independientemente de las variaciones en el tipo, la duración, la intensidad y la cronicidad del ejercicio y de las diferencias de la constitución de los individuos. Concluimos que el cambio en el número de los leucocitos revela un comportamiento regular: la concentración de neutrófilos se incrementa durante el ejercicio, situación que se prolonga incluso después de éste, además las células NK, B y T son reclutadas al torrente sanguíneo, lo que se refleja en un incremento en el recuento total de linfocitos.

Después del ejercicio intenso, la concentración de linfocitos disminuye por debajo del valor basal; la prolongación de esta supresión depende de la duración y la intensidad del ejercicio.

Es entonces la respuesta integrada al ejercicio lo que permite una adaptación de los diferentes sistemas que se activan cuando se realiza una actividad física durante un período sostenido, y a una intensidad y frecuencia adecuadas para el correcto mantenimiento de las funciones orgánicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HOFFMAN-GOETZ L. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today* 1994; 15: 382-387.
2. PEDERSEN BK. Exercise-Induced immunomodulation- Possible roles of neuroendocrine and

- metabolic Factors. *Intern J Sports Med* 1997; 18: 52-57.
3. LE ROITH D. Insulin like growth factors: molecular and cellular aspects. 1^a ed. Boca Raton, FL: CRC; 1991; 1-54.
 4. KELLEY PJ, EISMAN JA, STUART MC, POCOCK NA, SAMBROOK PN, GWINN TH. Somatomedin C, physical fitness and bone density. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 7: 718-723.
 5. ADAMS GR. Role of insulin like growth factor I in the regulation of skeletal muscle adaptation to increased loading. In: Holloszy JH, ed. *Exercise and sports science reviews*. 26^a ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1998; 31-60.
 6. FLIER JF. The hypothalamic-pituitary-immune interactions. *N Engl J Med* 1993; 329: 1246-1253.
 7. FLESHNER M. Exercise and neuroendocrine regulation of antibody production: Protective effect of physical activity on stress-induced suppression of the specific antibody response. *Int J Sports Med* 2000; 21 (Supplement)1: 514-519.
 8. LEWIS CE, MCGEE JO. Natural killer cells in tumour biology. In: Lewis CE, McGee JO, eds. 1^a ed. *The Natural Killer Cells*. Oxford: IRL Press at Oxford University Press; 1992: 175-203.
 9. WEIGENT DA, BLALOCK JE. Interactions between the neuroendocrine and immune systems: Common hormones and receptors. *Immunol Rev* 1987; 100: 79-108.
 10. WILMORE JH, COSTILL DL. *Physiology of sport and exercise*. 1^a ed. Champaign, USA: Human Kinetics; 1994.
 11. JONSDOTTIR IH. Neuropeptides and their interaction with exercise and immune function. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 562-570.
 12. MADDEN KS, FELTEN DL. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev* 1995; 75: 77-106.
 13. REICHLIN S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993; 329: 1246-1253.
 14. DINARELLO CA. Role of IL-1 in infectious diseases. *Immunol Rev* 1992; 20: 127-132.
 15. NIEMAN DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1385-1394.
 16. ESPOSITO K, NAPPO F, MARFELLA R, GIUGLIANO G, GIUGLIANO F, CIOTOLA M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-2072.
 17. SUZUKI K, YAMADA M, KURAKAKE S, OKAMURA N, YAMAYA K, LIU Q, et al. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000; 81: 281-287.
 18. HADDAD JJ, FAHLMAN CS. Redox and oxidant mediated regulation of interleukin-10: an antiinflammatory-antioxidant cytokine. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297: 163-176.
 19. NIEMAN DC, HENSON DA, SMITH LL, UTTER AC, VINCI DM, DAVIS JM, et al. Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol* 2001; 91: 109-114.
 20. NORTHOFF H, BERG A. Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1991; 12S: 9-15.
 21. OSTROWSKI K, ROHDE T, ASP S, SCHJERLING P, PEDERSEN BK. Pro and antiinflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999; 515: 287-291.
 22. SPRENGER H, JACOBS C, NAIN M, et al. Enhanced release of cytokines, IL-2 receptors and neopterin after long-resistance running. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 188-195.
 23. PEDERSEN BK. Exercise and Cytokines. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 532-535.
 24. HEATH GW, FORD ES, CRAVEN TE, MACERA CA, JACKSON KL, PATE RR. Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 152-157.
 25. GLEESON M, MC DONALD AW, CRIPPS AW, PYNE DB, CLANCY RL, FRICKER PA. The effects on immunity

- of long term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 210-216.
26. COHEN S, TYRELL DAJ, SMITH AD. Physiological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991; 325: 606-612.
 27. MAZANEC MB, NEDRUD JG, KAETZEL CS, LAMM ME. A tree-tiered view of the role of IgA in mucosal defense. *Immunol Today* 1993; 14: 430-435.
 28. MACKINNON LT. Immunoglobulin, antibody and exercise. *Exerc Immunol Rev* 1996; 2: 1-35.
 29. GLEESON M, MCDONALD WA, PYNE DB, CLANCY RL, CRIPPS AW, FRANCIS JL, et al. Immune status and respiratory illness for elite swimmers during a 12 week training cycle. *Int J Sports Med* 2000; 21: 302-307.
 30. SHEPRAD RJ. Overview of the epidemiology of exercise immunology. *Immunol Cell Biol* 2000, 78: 485-495.
 31. GANNON GA, SHEECK PN, SHEPHARD RJ. Natural killer cells: Modulation by intensity and duration of exercise. *Exerc Immunol Rev* 1995; 1: 26-48.
 32. NIEMAN DC, BRENDLE D, HENSON DA, et al. Immune function in athletes versus nonathletes. *Int J Sports Med* 1995; 16: 329-333.
 33. NIEMAN DC, MILLER AR, HENSON DA, GUSEWITCH G, WARREN BJ, JOHNSON RL, et al. Effects of high- vs. moderate-intensity exercise on natural killer cell activity. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 1126-1134.
 34. TVEDE N, KAPPEL M, HALKJAER-KRISTENSEN J, GALBO H, PEDERSEN BK. 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: 275-282.
 35. ULLUM H, PALMÖ J, HALKJAER-KRISTENSEN J, DIAMANT M, KLOKKER M, KRUISE A, LAPERRIERE A, et al. The effect of acute exercise on lymphocyte subsets, natural killer cells, proliferative responses, and cytokines in HIV-seropositive persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 1122-1133.
 36. PEDERSEN BK, NIELSEN HB. Acute exercise and the immune system. In: Pedersen BK, ed. *Exercise Immunology*. 2^a ed. Heidelberg, Germany: Springer; 1997; 33: 5-38.
 37. BASLUND B, LYNGBERG K, ANDERSEN V, HALKJAER-KRISTENSEN J, HANSEN M, KLOKKER M, Pedersen BK. Effect of 8 week of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1691-1695.
 38. CHRIST DM, MACKINNON LT, THOMPSON RF, ATTERBOM HA, EGAN PA. Physical exercise increases natural cellular-mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontology* 1989; 35: 66-71.
 39. NIEMAN DC, HENSON DA, GUSEWITCH G, WARREN BJ, DOTSON RC, BUTERWORTH DE, et al. Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 823-831.
 40. NIEMAN DC, NEHLSSEN-CANNARELLA SL, MARKOFF PA, BALK-LAMBERTON AJ, YANG H, CHRITTON DBW, et al. The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 1990; 11: 467-473.
 41. WOODS JA. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function. *Int J Sports Med* 2000; 21 (Supplement) 1: S24-S30.
 42. WOODS JA, DAVIS JM, SMITH JA, NIEMAN DC. Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sport Exerc* 1999; 31: 57-66.
 43. WHITHAM M, HALSON S, LANCASTER G, GLEESON M, JEUKENDRUP A, BLANNIN A. Leucocyte heat shock protein expression before and after intensified training. *Int J Sports Med* 2004; 25: 522-527.
 44. GABRIEL H, URHAUSEN A, BRECHTEL L, MULLER HJ, KINDERMANN W. Alterations of regular and mature monocytes are distinct, and dependent on intensity and duration of exercise. *Eur J Appl Physiol* 1994; 69: 179-181.
 45. NORTHOFF H, ENKEL S, WEINSTOCK C. Exercise, injury and immune function. *Exerc Immunol Rev* 1995; 1: 1-25.

46. BRENNER IKM, SHEK PN, SHEPHARD RJ. Heat exposure and immune function: Potential contribution to the exercise response. *Exerc Immunol Rev* 1995; 1: 49-80.
47. PARRY-BILLINGS M, BLOMSTRAND E, MCANDREW N, NEWSHOLME EA. A communicational link between skeletal muscle, brain and cells of the immune system. *Int J Sports Med* 1990; 11: 122-128.
48. BOSEMBERG AT, BROCK-UTNE JG, GAFFIN SL, WELLS MTB, BLAKE GTW. Strenuous exercise causes systemic endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988; 65: 106-108.
49. MAHAN MP, YOUNG MR. Immune parameters of untrained or exercise-trained rats after exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1989; 66: 282-287.
50. WOODS JA, LU Q, CEDDIA MA, LOWDER T. Exercise-induced modulation on macrophage function. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 545-553.

La Revista Iatreia agradece su apoyo a las siguientes instituciones:

