

Inmunofisiología y ejercicio en “tiempos de COVID”

Immunophysiology and exercise in “times of COVID”

Eduardo Ortega Rincón

Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE). Departamento de Fisiología. Universidad de Extremadura.

doi: 10.18176/archmeddeporte.00068

En “tiempos de COVID”, a nadie se le escapa ya la importancia del Sistema Inmunitario, el gran desconocido hasta ahora entre los sistemas fisiológicos, sorprendentemente también entre la comunidad médica. Hemos entendido y asimilado que frente al ataque por patógenos, particularmente frente a los virus (pues los antibióticos no son efectivos) y de forma relevante durante un primer contacto o infección, no ya en un individuo sino en los humanos, la principal arma de la que disponemos de forma eficiente es este sistema y las respuestas que genera. Un buen funcionamiento del Sistema Inmunitario es esencial también para generar una respuesta efectiva y correcta a las vacunas. El ejercicio físico, bien elegido y practicado en su modalidad, es la estrategia no farmacológica que ha acumulado mayor evidencia científica sobre sus efectos beneficiosos (y también potenciales efectos secundarios no deseados) sobre el Sistema Inmunitario, especialmente en la prevención de las enfermedades infecciosas. De hecho, la *“International Society of Exercise Immunology”* (Padeborn, 1993) y su publicación *“Exercise Immunology”* son de las más relevantes en el contexto de las Ciencias del Deporte y de la Medicina del Deporte.

Pero el Sistema Inmunitario también opera fisiológicamente en condiciones de salud, y el concepto de Inmunofisiología va más allá del mero funcionamiento de este sistema. Se refiere a las interacciones bidireccionales entre los sistemas inmunitario, nervioso y endocrino, que están fundamentalmente mediadas por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso simpático. A esto se le denomina interacciones inmunoneuroendocrinas y neuroinmunomodulación. Y el ejercicio físico, que no olvidemos constituye también una situación de estrés fisiológico, regula dichas interacciones tanto homeostática como homeorréticamente; por tanto de forma diferente en condiciones de salud o de ataque por patógenos y/o en presencia de otras situaciones de estrés, físico o psicológico. La desregulación de estas interacciones inmunoneuroendocrinas afecta claramente al curso y pronóstico de enfermedades infecciosas, autoinmunitarias e inflamatorias, entre las

que se encuentra la denominada “inflamación de bajo grado”¹⁻³. En este contexto, los macrófagos, los glucocorticoides y las catecolaminas, junto con las citocinas inflamatorias son los actores inmunofisiológicos más relevantes. En la década de los 90 ya se había demostrado que los efectos del ejercicio sobre los macrófagos estaban mediados por glucocorticoides y catecolaminas⁴⁻⁶. Así, se estableció que los efectos del ejercicio sobre la respuesta inmunitaria innata/inflamatoria estaban regulados por mediadores neuroendocrinos de estrés⁷. Más recientemente definimos los efectos biorreguladores del ejercicio como “aquéllos que reducen o previenen el exceso de respuesta inflamatoria y estimulan, o no perjudican, las defensas innatas frente a patógenos, generando adaptaciones inmunofisiológicas a través de un óptimo balance entre las respuestas pro- y anti-inflamatorias y óptimas transiciones entre macrófagos proinflamatorios y antiinflamatorios en los tejidos”¹. Glucocorticoides y catecolaminas (particularmente la noradrenalina) pueden mediar la estimulación de las defensas innatas frente a patógenos y, a su vez, regular e impedir una exacerbación de la respuesta inflamatoria de los macrófagos, evitando la denominada “inflamación estéril” o una hiperinflamación por exceso de respuesta. Por tanto, en un contexto inmunofisiológico, un buen “entrenamiento del sistema inmunitario” por el ejercicio nos hace menos susceptible a la infección y nos permite evitar la “inflamación estéril” y, en su caso, respuestas hiperinflamatorias exacerbadas. Esto es mucho más relevante en individuos obesos, en los que subyace inflamación crónica de bajo grado y una desregulación de las interacciones entre las respuestas innata/inflamatoria y de estrés⁸.

La denominada “tormenta de citoquinas” parece subyacer a un proceso desregulado de la función de los macrófagos, desencadenando un estado hiperinflamatorio en los casos graves de COVID-19. Esta respuesta inflamatoria sistémica (y también local) no controlada provoca un incremento circulante de citocinas de la respuesta inflamatoria⁹ y, más que probablemente, un desequilibrio entre las pro-inflamatorias y anti-inflamatorias; observándose niveles elevados de IL-6 particularmente en

Correspondencia: Eduardo Ortega Rincón
E-mail: orincon@unex.es

personas obesas¹⁰. Hoy podemos ya contestar con claridad y seguridad a las siguientes preguntas: ¿La COVID-19 grave se ha caracterizado, entre otros aspectos, por una hiperinflamación subyacente a un síndrome de activación macrofágica con niveles elevados, por ejemplo, de IL-6? Sí. ¿Han sido más susceptibles las personas obesas a la COVID-19 y han tenido un peor pronóstico de la enfermedad? Sí. ¿Presentan las personas obesas mayores niveles basales de citocinas inflamatorias como la IL-6 y una desregulación de la interacción de esta citocina con los mediadores de estrés como la noradrenalina y los glucocorticoides? Sí. ¿Entre los fármacos más efectivos y utilizados para evitar el desenlace grave o fatal, han sido los “anti-IL-6” y los glucocorticoides? Sí. Y la última: atendiendo a la evidencia científica ¿pueden las personas obesas, a través de una buena biorregulación de la respuesta innata/inflamatoria, estar más protegidas frente a la infección por SARS-COV-2 y prevenir un pronóstico grave de la infección realizando actividad física adecuada? Claramente Sí... particularmente en “tiempos de covid”, en donde únicamente disponíamos de nuestro Sistema Inmunitario.

¿Y qué pasa con los deportistas? ¿Están más prevenidos frente a la infección? ¿Pueden seguir entrenando infectados? ¿De igual forma? Se sabe también que los deportistas con entrenamientos continuos de alta intensidad pueden ser más susceptibles a inflamación e infecciones víricas respiratorias, particularmente más probables en los denominados periodos de “ventana abierta”; siempre que la biorregulación de las respuestas innatas/inflamatorias no sea la adecuada^{11,12}. Pero es también muy relevante el momento en el que se realiza ejercicio en relación con una infección. Desde hace más de dos décadas se sabe, en estudios en animales, que cuando se realiza entrenamiento intenso en presencia de infección se exagera la misma y se empeora su pronóstico; mientras que el entrenamiento, incluso intenso, previo a una infección puede mejorar la supervivencia a la misma¹³. Y ¿Cuándo deben vacunarse y cuándo no? Parece prudente que se eviten en los periodos de ventana abierta tras los entrenamientos, esto es, entre dos y cuatro horas tras un entrenamiento intenso donde las respuestas específicas o adaptativas pueden encontrarse debilitadas; particularmente si es con vacunas de virus atenuados (que no es el caso de las basadas en la tecnología de ARNm de utilización más común en la actualidad). No obstante, el ejercicio físico parece alterar la respuesta inmunológica a la vacunación, modificando la respuesta de anticuerpos, principal o únicamente en individuos obesos y en personas mayores sedentarias. Y hablando de vacunas... ¿Podría el ejercicio constituir una buena inmunización o “vacuna”? Aunque conceptualmente y en sentido riguroso la vacunación está focalizada a la producción de anticuerpos específicos y células memorias específicas frente al patógeno en el contexto de la respuesta adaptativa, si ampliáramos la conceptualización sobre los efectos de la inmunización a la prevención de la enfermedad a través de la alteración de la respuesta inmunitaria, se podrían incluir entre ellos los efectos estimuladores del ejercicio sobre la respuesta innata y las adaptaciones que se generan para la protección del organismo frente a la infección¹⁴. De hecho, el concepto emergente de la “inmunidad entrenada”, que describe “la reprogramación funcional de las células inmunitarias innatas a largo plazo (particularmente monocitos y macrófagos) inducida por estímulos exógenos o endógenos que conducen a una respuesta alterada hacia un segundo desafío después del regreso a un estado no activado”¹⁵, está permitiendo elaborar vacunas basadas

en este “entrenamiento” de la inmunidad innata. ¿Podría el ejercicio físico provocar, entonces, una inmunidad entrenada? Pues desde hace tiempo, nuestro grupo de investigación demostró que el plasma de animales sometidos a ejercicio físico estimulaba la respuesta innata de los macrófagos de animales sedentarios en estado basal^{4,5}, y estos efectos están mediados por hormonas de estrés o señales endógenas de peligro^{3,7,16}. Parece evidente que sí.

Lamentablemente hemos vivido unos meses de aceleración informativa e investigadora, de incertidumbres y dudas. Incluso se ha dudado de que la respuesta inmunitaria funcionara frente a este nuevo coronavirus como conocíamos hasta ahora. A veces por ignorancia y a veces por la excepcionalidad continua de exceso de información en los “alarmistas” medios de comunicación, mostrando los casos más excepcionales dentro de una gran población infectada. Y sí, el Sistema Inmunitario sigue funcionando como se espera de él frente al virus, el ejercicio físico sigue mejorando las respuestas inmunitarias para la prevención de las infecciones virales... y ¡las vacunas también funcionan! “Nada nuevo bajo el sol”.

Pero miremos al futuro. Una buena noticia es que parece que la pandemia denominada COVID-19 va llegando a su fin, también es mi opinión. Pero sigue y seguirá quedando la denominada “COVID persistente”, con múltiples y variados síntomas clínicos que afectan a casi todos los sistemas fisiológicos. Además, el título de esta Editorial es en “tiempos de COVID” (no 19), puesto que este coronavirus permanecerá endémico y otros vendrán. Esperemos que la experiencia y el rescate de lo que en muchas ocasiones es ya conocido, a través de una mayor capacidad de traslación de la investigación básica a la clínica y a la práctica médica, nos permita no cometer de nuevo los mismos errores. Al menos el Sistema Inmunitario, y las respuestas que genera, ya no es el gran desconocido.

Bibliografía

- Ortega E. The “bioregulatory effect of exercise” on the innate/inflammatory responses. *J Physiol Biochem.* 2016;72:361-9.
- Besedovsky HO, Del Rey A. Physiology and psychoneuroimmunology: a personal view. *Brain Behav Immun.* 2007;21:34-44
- Ortega E, Giraldo E, Hinchado MD, Martín L, García JJ, De la Fuente M. Neuroimmunomodulation during exercise: role of catecholamines as ‘stress mediator’ and/or ‘danger signal’ for the innate immune response. *Neuroimmunomodulation.* 2007;14(3-4):206-12.
- Ortega Rincón E. Physiology and biochemistry: influence of exercise on phagocytosis. *Int J Sports Med.* 1994;15(3):S172-178.
- Forner MA, Barriga C, Rodríguez AB, Ortega E. A study of the role of corticosterone as a mediator in exercise-induced stimulation of murine macrophage phagocytosis. *J Physiol.* 1995;488:789-94.
- Ortega E, Forner MA, Barriga C. Exercise-induced stimulation of murine macrophage chemotaxis: role of corticosterone and prolactin as mediators. *J Physiol.* 1997;498:729-34.
- Ortega E. Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications. *Exerc Immunol Rev.* 2003;9:70-93.
- Martín-Cordero L, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: effect of exercise. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;20:1042. doi: 10.1186/1475-2840-10-42.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
- Pasrija R, Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107225. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107225.

11. Gleeson M, Pyne DB. Respiratory inflammation and infections in high-performance athletes. *Immunol Cell Biol.* 2016; 94(2):124-31.
12. Nieman DC. Risk of upper respiratory tract infection in athletes: an epidemiologic and immunologic perspective. *J Athl Train.* 1997;32(4):344-9.
13. Ilbäck NG, Friman G, Beisel WR, Johnson AJ, Berendt RF. Modifying effects of exercise on clinical course and biochemical response of the myocardium in influenza and tularemia in mice. *Infect Immun.* 1984;45(2):498-504.
14. Cooper DM, Radom-Aizik S, Schwindt C, Zaldivar F Jr. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(2):700-9.
15. Netea MG, Domínguez- Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:375-88.
16. Ortega E, Giraldo E, Hinchado MD, Martínez M, Ibáñez S, Cidoncha A, Collazos ME, García JJ. Role of Hsp72 and norepinephrine in the moderate exercise-induced stimulation of neutrophils' microbicide capacity. *Eur J Appl Physiol.* 2006;98(3):250-5.

Analizador Instantáneo de Lactato Lactate Pro 2

аркгау
LT-1730

- Sólo 0,3 µl de sangre
- Determinación en 15 segundos
- Más pequeño que su antecesor
- Calibración automática
- Memoria para 330 determinaciones
- Conexión a PC
- Rango de lectura: 0,5-25,0 mmol/litro
- Conservación de tiras reactivas a temperatura ambiente y
- Caducidad superior a un año



Importador para España:

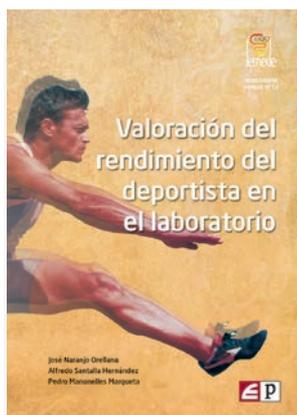


c/ Lto. Gabriel Miro, 54, ptas. 7 y 9
46008 Valencia Tel: 963857395
Móvil: 608848455 Fax: 963840104
info@bermellelectromedicina.com
www.bermellelectromedicina.com

 Bermell Electromedicina

 @BermellElectromedicina

 Bermell Electromedicina



Monografías Femedé nº 12
Depósito Legal: B. 27334-2013
ISBN: 978-84-941761-1-1
Barcelona, 2013
560 páginas.



Dep. Legal: B.24072-2013
ISBN: 978-84-941074-7-4
Barcelona, 2013
75 páginas. Color

Índice

Foreward
Presentación
1. Introducción
2. Valoración muscular
3. Valoración del metabolismo anaeróbico
4. Valoración del metabolismo aeróbico
5. Valoración cardiovascular
6. Valoración respiratoria
7. Supuestos prácticos
Índice de autores

Índice

Introducción
1. Actividad mioeléctrica
2. Componentes del electrocardiograma
3. Crecimientos y sobrecargas
4. Modificaciones de la secuencia de activación
5. La isquemia y otros indicadores de la repolarización
6. Las arritmias
7. Los registros ECG de los deportistas
8. Términos y abreviaturas
9. Notas personales



Información: www.femedé.es