

## INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA RESPUESTA INMUNITARIA EN MUJERES

### INFLUENCE OF EXERCISE ON WOMEN'S IMMUNE RESPONSE

#### EJERCICIO Y SISTEMA INMUNITARIO

Tradicionalmente se ha considerado que el ejercicio físico mejora la salud. No obstante, hasta hace relativamente poco tiempo los estudios se habían centrado fundamentalmente en el sistema cardiovascular y músculo-esquelético. Existe, además, la creencia generalizada que aquellas personas que llevan a cabo una actividad física regular son menos susceptibles a las infecciones en comparación a las personas de vida sedentarias o físicamente poco activas y, de hecho, en los últimos 20 años muchos estudios han propuesto que el ejercicio físico provoca cambios en el sistema inmunitario. La aparición de importantes trabajos en este campo de investigación han hecho posible la creación de una nueva área de investigación: "Ejercicio e Inmunidad", la cual se ha ampliado a "Ejercicio, Estrés e Inmunidad", ya que en los últimos estudios se considera que los mecanismos de respuesta del sistema inmunitario al ejercicio no son muy diferentes a los de respuesta al estrés<sup>1-4</sup>.

Los efectos que el ejercicio tiene sobre los diferentes sistemas del organismo dependen del tipo e intensidad del mismo, así como del grado de adaptación o entrenamiento previo de quien lo practica<sup>5</sup>. En particular, el efecto de la actividad física sobre el sistema inmunitario también depende de estos factores<sup>2,6</sup>. Así, mientras el ejercicio moderado se asocia clásicamente con una menor susceptibilidad a las infecciones, el ejercicio intenso y exhaustivo se relaciona con síntomas de inmunosupresión<sup>7-11</sup>, lo que conlleva a una mayor susceptibilidad a contraer infecciones. Aunque clásicamente, se ha considerado que tanto el ejercicio físico intenso como el estrés son

inmunosupresores, en los últimos años, sin embargo, diferentes estudios sobre la respuesta inmunitaria innata celular han puesto en duda la generalización de que el estrés por actividad física sea siempre inmunosupresor, creándose una nueva corriente de interpretación fisiológica de los resultados<sup>1,2</sup>.

El estrés del ejercicio conduce a un incremento proporcional en los niveles de "hormonas de estrés" y a cambios concomitantes en diversos aspectos de la inmunidad, incluyendo los siguientes: cortisol alto, neutrofilia, linfopenia, descenso en el estallido oxidativo de granulocitos, en la aclaración mucociliar nasal, en la actividad celular "*natural killer*", en la proliferación linfocitaria, en la hipersensibilidad celular retardada, en la producción de citoquinas en respuestas a mitógenos, en los niveles de inmunoglobulinas A nasal y salival, y en la expresión del complejo de histocompatibilidad II en macrófagos. Pero también produce un incremento de la fagocitosis de granulocitos y monocitos, así como de citoquinas pro- y anti-inflamatorias<sup>12</sup>. La disminución de la capacidad funcional de los linfocitos se produce, normalmente, después de un ejercicio intenso o agudo y no después de una actividad física moderada o realizada por individuos entrenados<sup>13-15</sup>. La reducción de la capacidad funcional linfoide detectada con el ejercicio intenso podría reflejar una inmunosupresión temporal, permitiendo que virus y microorganismos que hayan evitado el reconocimiento inmunológico consigan establecerse e induzcan infecciones en atletas<sup>16</sup>. Teniendo en cuenta esto, los fagocitos<sup>17-20</sup> y las defensas innatas en general pueden jugar un papel importante en la defensa contra infecciones en los deportistas, previniendo probablemente la entrada y mantenimiento del antígeno en situaciones en las que la

García, J. J.

Giraldo, Esther

Hinchado, María Dolores

Martínez, M.

Ortega, Eduardo

Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura

respuesta inmunitaria específica parece estar deprimida, sobre todo durante ejercicios intensos<sup>1,2</sup>.

La mayoría de los estudios en relación a la influencia del ejercicio sobre el sistema inmunitario han sido llevados a cabo sobre hombres, siendo excesivamente escasos los realizados sobre mujeres. Este hecho puede ser debido a que en las mujeres las variaciones hormonales con el ejercicio son más acusadas, sobre todo en relación a las hormonas sexuales; y dada la capacidad moduladora de estas hormonas en la respuesta inmunitaria, los estudios son más complejos. A continuación, se revisan algunos de los aspectos más relevantes en relación a los efectos del ejercicio sobre la respuesta inmunitaria en las mujeres.

## EFFECTOS DEL EJERCICIO EN LA RESPUESTA INMUNITARIA EN MUJERES

La influencia del género en las respuestas fisiológicas al ejercicio ha recibido una mayor atención en los últimos años. Las fluctuaciones de las hormonas sexuales parecen ser importantes en la fatiga muscular<sup>21-23</sup> y en las respuestas endocrinas<sup>24</sup> durante el ejercicio. Por tanto, las diferencias de género en las respuestas al ejercicio están implicadas en las adaptaciones al ejercicio y como resultado en la salud de quien lo practica<sup>25</sup>. Se ha comprobado que las mujeres que practican deportes que exigen mucho esfuerzo y resistencia (y que son muy estresantes) padecen desórdenes menstruales con mayor frecuencia que las mujeres que no practican ejercicio físico<sup>23,26</sup>, pudiendo ser éstos variados dependiendo posiblemente de múltiples factores, que interrelacionados entre ellos pueden dar lugar a modificaciones del ciclo menstrual<sup>23</sup>.

Las hormonas sexuales juegan, además, un papel muy importante modulando el sistema inmunitario, y se han identificado diferencias en la respuesta inmunitaria en relación al género. Las mujeres tienden a desarrollar una mayor respuesta a la inmunización<sup>27</sup>, así como a presentar

mayores concentraciones séricas de algunas inmunoglobulinas<sup>28</sup>, un mayor número de linfocitos T<sub>H</sub><sup>29</sup> y una regulación diferente en la producción de citoquinas<sup>25,28,30</sup>. Estudios *in vitro* han mostrado también que los macrófagos pueden incrementar su actividad enzimática lisosomal y la fagocitosis en respuesta a concentraciones fisiológicas de estrógenos<sup>31,32</sup>. Sin embargo, estas hormonas generalmente deprimen la inmunidad mediada por células<sup>32-34</sup> como la actividad celular “*natural killer*”<sup>35</sup>. El ejercicio físico puede afectar a la actividad estrogénica<sup>23</sup> dependiendo de la edad y de la fase del ciclo menstrual en la que se encuentren las deportistas, y estas variaciones pueden a su vez modular la respuesta inmunitaria<sup>11</sup>. Además, la fase menstrual también puede ser importante en las respuestas inmunitarias. Se ha observado que durante la fase lútea se produce un aumento de la concentración de leucocitos<sup>36,37</sup>, una mayor capacidad de las células inmunitarias para producir citoquinas<sup>36-38</sup> y una mayor actividad de las citoquinas plasmáticas<sup>30</sup> que durante la fase folicular. Por el contrario, otros estudios muestran que la fase folicular está asociada a una mayor producción de citoquinas por las células inmunitarias<sup>39</sup> y a mayores niveles de IL-6<sup>40</sup>.

Considerando estas diferencias en situación basal entre hombres y mujeres, y entre los distintos momentos del ciclo menstrual, es interesante, pero complejo, estudiar el efecto del ejercicio sobre estos parámetros. Las diferencias en las respuestas linfocitarias al ejercicio entre mujeres y hombres no parecen claras. En algunos estudios se ha comprobado que la respuesta linfocitaria en mujeres que no tomaban anticonceptivos era mayor que en hombres<sup>41</sup>. Timmons y colaboradores<sup>25</sup> no han obtenido recientemente diferencias en estas respuestas durante el ciclo menstrual, si bien también han detectado una mayor respuesta de los neutrófilos en mujeres que tomaban anticonceptivos orales en comparación con las mujeres que no los tomaban y con los hombres. Este aumento del tráfico de los neutrófilos puede deberse a los mayores niveles de cortisol tras el ejercicio en las mujeres que tomaban anticonceptivos<sup>25</sup>. Como hemos comentado anteriormente, las respuestas al ejercicio están

mediadas también por factores de estrés, como las catecolaminas. En este sentido, la regulación durante el ejercicio de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos presenta también diferencias sexuales, existiendo también evidencias de que los neutrófilos pueden participar en el dimorfismo sexual de las respuestas inflamatorias<sup>42,43</sup>.

### *Influencia del ejercicio sobre la respuesta inflamatoria en mujeres*

Dadas las diferencias hormonales entre hombres y mujeres y sus diferencias en respuesta al ejercicio, la respuesta inmunitaria innata y/o inflamatoria es frecuentemente más acusada en éstas últimas. Esta mayor reactividad inmunitaria podría ser la causa de que en las mujeres las enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes sean más frecuentes<sup>43-45</sup>. Así, aunque el aumento de la respuesta inmunitaria innata, debido al ejercicio físico, puede prevenir enfermedades infecciosas durante el mismo, una estimulación exagerada de esta respuesta también podría aumentar el riesgo de aparición de patologías de carácter inflamatorio o exacerbar las mismas<sup>46,47</sup>. Este hecho es de particular importancia en la mujer, donde como hemos dicho este tipo de patologías es más frecuente<sup>48</sup>. Estos estudios adquieren en la actualidad mucha importancia dado que se ha producido un gran incremento de la práctica de ejercicio físico asociado a la calidad de vida, pero que frecuentemente es realizado de forma puntual e intensa, poco regular y sin la correspondiente adaptación o entrenamiento por mujeres de vida sedentaria.

Algunos estudios sobre esclerosis múltiple han sugerido que las diferencias hormonales entre hombres y mujeres pueden ser responsables de la mayor incidencia de la enfermedad en las mujeres. De hecho, existen evidencias de que las hormonas gonadales modulan la respuesta inmunitaria regulada por células presentadoras de antígenos y células T. Estas células controlan la respuesta inmunitaria a través de la producción de citoquinas pro- y anti-inflamatorias, existiendo estudios que certifican que la esclerosis múltiple está fundamentalmente mediada

por las células Th1 (linfocitos T “helper” o colaboradores de tipo 1)<sup>49</sup>. Dado que el ejercicio puede considerarse una forma de estrés, y que éste puede modular el balance en la respuesta de Th1 y Th2, el ejercicio físico podría exacerbar también enfermedades autoinmunes cuando el balance de ambas respuestas no fuera el adecuado<sup>50</sup>. Los estrógenos pueden también modular la función de las células inmunitarias a través de la liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Así, en estudios en los que se administró estriol a cultivos de macrófagos se observó un aumento en la liberación de las citoquinas TNF- $\alpha$  e IL-6<sup>51</sup>. Sería esperable, por tanto, que las variaciones en el balance de liberación de citoquinas pro- y anti-inflamatorias en mujeres durante sesiones de ejercicio físico podría presentar ciertas particularidades en relación a los hombres.

Estudios recientes demuestran que muchas citoquinas pueden detectarse en plasma durante y después de un ejercicio extenuante<sup>52,53</sup>, y aunque existen evidencias de cambios en el balance entre las citoquinas pro- y anti-inflamatorias con el ejercicio muy intenso y de larga duración, así como con ejercicios que causan daño muscular<sup>54-56</sup>, estas evidencias proceden de estudios realizados en hombres. Así, en 1986, dos estudios indicaron que los niveles de interleuquina 1 aumentaban en respuesta al ejercicio<sup>57,58</sup>. También se ha registrado un aumento en la concentración de IL-6 tras una maratón, aunque no se detectó la IL-1b<sup>59</sup>. Muchos estudios no han detectado TNF-a tras el ejercicio<sup>60-62</sup>, aunque otros autores sí han detectado un aumento de la concentración plasmática de TNF-a<sup>63-64</sup>. En general, parece que un ejercicio intenso induce un aumento en las citoquinas proinflamatorias y en la interleuquina 6, lo que podría equilibrarse con la liberación de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10<sup>65</sup>, que restringirían la magnitud y la duración de la respuesta inflamatoria al ejercicio. No obstante, recientemente hemos observado en nuestro laboratorio que el ejercicio intenso induce en mujeres sedentarias o poco activas un incremento significativo en la concentración de las citoquinas proinflamatorias IFNg, TNFa, IL-6; si bien este hecho se vio acompañado de una

disminución en la citoquina anti-inflamatoria IL-10. Un día después de realizar la sesión de ejercicio también se observó un incremento de la IL-12, continuando el descenso de la concentración de IL-10 respecto a los valores basales. Por tanto, una sesión de ejercicio intenso puede desequilibrar la respuesta de liberación de citoquinas hacia las citoquinas proinflamatorias en mujeres de hábitos de vida sedentarios. Esto debe ser tenido en cuenta, porque este tipo de protocolos de ejercicio sin el adecuado control y que actualmente son muy habituales pudieran ser perjudiciales en relación a las enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias<sup>66</sup>.

Por otra parte, los neutrófilos son las principales células de la respuesta inflamatoria, por lo que estimulaciones exageradas en estas células también podrían inducir patologías inflamatorias o exacerbar las existentes, sobre todo en mujeres<sup>67</sup>. De hecho, recientemente se ha indicado que una sesión aguda de ejercicio intenso incrementa los mediadores pro-inflamatorios del sistema inmunitario<sup>68</sup>. Así, también se ha descrito un incremento de la proteína GRO (“Growth regulatory protein”), una citoquina activadora y quimioatrayente de neutrófilos, en el plasma de mujeres sedentarias que realizaron una sesión de ejercicio intenso<sup>66</sup>.

Aunque ya hemos comentado que el ejercicio afecta el “tráfico” de neutrófilos de forma diferente en hombres y mujeres, y dentro de éstas de distinta forma si se toman o no anticonceptivos<sup>25</sup>, desde el punto de vista funcional, tan sólo existe un muy reducido número de publicaciones. En general, las respuestas en mujeres no han diferido mucho a las de los hombres en relación a sesiones puntuales de ejercicio realizados por individuos sedentarios en cuanto a la función fagocítica y microbicida de neutrófilos<sup>69</sup>. Cuando los estudios se llevan a cabo en mujeres sedentarias, no se encontraron diferencias muy claras en la capacidad de ingestión de *Candida albicans* por los neutrófilos tras una carrera continua hasta la fatiga pero sí se observó un aumento porcentual de las *cándidas albicas* muertas<sup>69</sup>. Sin embargo, estudios recientes indican que cuando mujeres sedentarias realizaron

un ejercicio intenso durante 60 minutos (al 70% de VO<sub>2</sub> max) en un cicloergómetro, aumentaron tanto la capacidad quimiotáctica<sup>66</sup> como de ingestión de *C. albicans*<sup>70</sup> de sus neutrófilos. También las deportistas han mostrado una mayor capacidad fagocítica y microbicida en sus neutrófilos en relación a mujeres de vida sedentaria<sup>71</sup>. El aumento de la capacidad funcional del neutrófilo inducido por el ejercicio intenso en mujeres sedentarias se encuentra acompañado también por un aumento de la proteína GRO, proteína que puede participar en la estimulación de la quimiotaxis inducida por el ejercicio en este tipo celular<sup>66</sup>. No obstante, la capacidad microbicida de los neutrófilos de mujeres sedentarias que realizaron este tipo de ejercicio, no sufrió variaciones<sup>70</sup>.

Dentro de los estudios sobre ejercicio e inmunidad en mujeres, también es importante hacer consideraciones específicas cuando la práctica deportiva es llevada a cabo por niñas, lo cual es muy común en diversas disciplinas deportivas. En niñas prepubertales (tanto sedentarias como deportistas) no se encuentran efectos claros del ejercicio sobre la fagocitosis<sup>72</sup>; aunque gimnastas de élite que presentan riesgo de malnutrición presentan también un menor número de leucocitos que mujeres sedentarias, hecho que unido a un ejercicio físico intenso podría conducir a la inmunosupresión de estas atletas<sup>73</sup>.

Con esta revisión hemos pretendido poner de manifiesto que, al igual que en otros campos de la fisiología del ejercicio, los estudios sobre ejercicio físico e inmunidad en mujeres son todavía muy escasos y que en muchas ocasiones no presentan respuestas similares a las obtenidas en hombres. Teniendo en cuenta que las diferencias de género en la inmunidad vienen mediadas por las distintas respuestas neuroendocrinas entre hombres y mujeres, y que estas respuestas son fuertemente modificadas por el ejercicio físico, parece clara la importancia de realizar más estudios en mujeres. Este hecho lo consideramos importante sobre todo en mujeres sedentarias que inician actividades deportivas, para poder evaluar los efectos beneficiosos o no del ejercicio sobre la inmunidad.

**RESUMEN**

En los últimos 20 años muchos estudios han propuesto que el ejercicio físico provoca cambios en el sistema inmunitario, lo que ha hecho posible la creación de la nueva área de investigación "Ejercicio, Estrés e Inmunidad", ya que además se considera que los mecanismos de respuesta del sistema inmunitario al ejercicio no son muy diferentes a los de respuesta al estrés. Así, el estrés del ejercicio conduce a un incremento proporcional en los niveles de hormonas de estrés y los cambios concomitantes en diversos aspectos de la inmunidad.

Las hormonas sexuales juegan un papel muy importante modulando el sistema inmunitario, y se han identificado diferencias en la respuesta inmunitaria en relación al género. Dada las diferencias hormonales entre hombres y mujeres y sus diferencias en la respuesta frente al ejercicio, la respuesta inmunitaria innata y/o inflamatoria es frecuentemente más acusada en éstas últimas. Esta mayor reactividad inmunitaria podría ser la causa de que en las mujeres las enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes sean más frecuentes. Así, un aumento de la respuesta inmunitaria innata debido al ejercicio físico puede prevenir enfermedades infecciosas durante el mismo; pero una estimulación exagerada de esta respuesta también podría aumentar el riesgo de aparición de patologías de carácter inflamatorio o exacerbar las mismas.

Con esta revisión, hemos pretendido poner de manifiesto que los estudios sobre ejercicio físico e inmunidad en mujeres son todavía muy escasos y que en muchas ocasiones no presentan iguales respuestas similares a las observadas en hombres. Este hecho lo consideramos importante sobre todo en mujeres sedentarias, que inician actividades deportivas, para poder evaluar los efectos beneficiosos o no del ejercicio sobre la inmunidad.

**Palabras clave:** Ejercicio. Inmunidad. Inflamación. Mujeres.

**ABSTRACT**

In the last 20 years many studies have proposed that exercise causes changes on the immune system, this have created a new field of investigation "Exercise, Stress and Immunity", since it is considered that the immune system mechanisms in response to exercise are not very different to the ones in response to stress. Thus, exercise-induced stress leads to a proportional increase in stress hormones and changes on several immunity aspects.

Sexual hormones play a key role modulating the immune system, and differences in the immune response in relation to the gender have been identified. Due to the hormone's differences between men and women and their different responses to exercise, innate/inflammatory immune response is more marked in women. These greater immune responses could be the reason that inflammatory/autoimmune pathologies are more common in women. So, an increase in the innate immune response due to exercise could prevent from infectious diseases; but an excessive response could also increase the risk to develop these pathologies or exacerbate them.

In this review we pretend to show that there is lack of studies about exercise and immunity in women, and that in some cases the responses are not similar to the ones observed in men. This fact is important for sedentary women who start sports activities, in order to evaluate the beneficial or non-beneficial effects on immunity.

**Key words:** Exercise. Immunology. Inflammation. Women.

**B I B L I O G R A F Í A**

- Ortega E.** Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications. *Exerc Immunol. Rev* 2003; 9:70-94.
- Ortega E.** Physiological and biochemistry: influence of exercise on phagocytosis. *Int. J. Sports Med.* 1994;15: 5172-5178.
- Hoffman-Goetz L, Pedersen BK.** Exercise and the immune system: a model of stress response? *Immunol. Today.* 1994;15: 382-387.
- Flescher M, Campisi J, Jonhson JD.** Can exercise stress facilitate innate immunity? A functional role for stress-induced extracellular Hsp72. *Exerc Immunol. Rev* 2003; 9: 6-24.
- Marcos JF.** Actividad física y salud. En González J. (ed): *Fisiología de la actividad física y del deporte.* Interamericana-Mc graw-Hill, Madrid. 1992;1-18.
- Barriga C, Campillo JE, Ortega E.** Aspectos inmunológicos de la actividad física y del deporte. En: González J (ed). *Fisiología de la actividad física y del deporte.* Interamericana-McGraw-Hill, Madrid. 1992;161-174.
- Nash HL.** Can exercise make us immune to disease? *The Physician and Sports Med.* 1986; 14: 251-253.
- Fitzgerald L.** Exercise and the immune system. *Immunol. Today.* 1988; 9: 337-339.
- Friman G, Ilbäck NG.** Acute infection: Metabolic responses, effects on performance, interaction with exercise and myocarditis. *Int. J. Sports Med.* 1998;19: 172-182.
- König D., Grathwohl O, Weinstock C, Northoff H, Berg A.** Upper respiratory track infection in athletes: influence of lifestyle, type of sport, training effort and immunostimulant intake. *Exercise Immunol. Rev.* 2000; 6: 102-120.
- Pedersen BK, y Hoffman-Goetz L.** Exercise and the Immune system: regulation, inegration and adaptation. *Physiol. Rev.* 2000; 80: 1055-1081.

12. **Venkatraman JT, Pendergast DR.** Effect of dietary intake on immune function in athletes. *Sport Med.* 2002; 32: 323-37.
13. **Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL.** The immune response to exercise. *Semin Hematol.* 1994; 31: 166-179.
14. **Ortega E, Forner A, Galan M, De la Fuente M, Barriga C.** Influence of age and stress from physical activity on the redistribution of lymphocytes. *Rev. Esp. Fisiol.* 1994; 50: 159-165.
15. **Nielsen HB, Secher NH, Christensen NJ, Pedersen BK.** Lymphocytes and NK cell activity during repeated bouts of maximal exercise. *Ann J. Physiol.* 1996; 271: 222-227.
16. **Nieman DC, Miller AR, Henson DA, Warren BJ, Gusewitch G, Johnson RL, Davis JM, Butterworth DE, Nehlsen-Cannarella SL.** Effects of high-vs moderate intensity exercise on NK cell activity. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25:1126-1134.
17. **De la Fuente M, Martín MI, Ortega E.** Changes in the phagocytic function of peritoneal macrophages from old mice after strenuous physical exercise. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1990; 13: 189-198.
18. **Ortega E, Collazos ME, Barriga C, De la Fuente M.** Stimulation of the phagocytic function in guinea pig peritoneal macrophages by physical activity stress. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992; 64: 323-327.
19. **Pyne DB, Baker MS, Smith JA, Telford RD, Weidemann MJ.** Exercise and the neutrophil oxidative burst: biological and experimental variability. *Eur. J. Appl Physiol. Occup. Physiol.* 1996; 74: 564-571.
20. **Woods JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC.** Exercise and cellular innate immune function. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999; 31:57-66.
21. **Hicks AL., Kent-Braun J., Ditor DS.** Sex differences in humn skeletal muscle fatigue. *Exerc. Sport. Sci. Rev* 2001; 2: 109-112.
22. **García Bonafe, M.** El ejercicio y la práctica deportiva en mujeres. Seminario mujer y deporte. Barcelona ed. Rumagraf S.L. 1990; 22-23.
23. **Diez E, García-Valle S, López J, Moreno C, García-Iglesias A.** Influencia del ejercicio físico sobre los niveles de gonadotropinas, estrógenos y progesterona en mujeres atletas. *Archivos de Medicina del Deporte.* 2006; 23: 93-99.
24. **Davis SN, Galassetti P, Wasserman DH, Tate D.** Effects of gender on neuroendocrine and metabolic counterregulatory responses to exercise in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 24-30.
25. **Timmons BW, Hamadeh MJ, Devries MC, Tarnopolsky MA.** Influence of gender, menstrual phase, and oral contraceptive use on immunological changes in response to prolonged cycling. *J Appl Physiol.* 2005; 99:979-985.
26. **De-Cree C.** Sex steroid metabolism and menstrual irregularities in the exercising female. A review. *Sports Med.* 1998; 25: 369-406.
27. **Michaels RM., Rogers KD.** A sex difference in immunologic responsiveness. *Pediatrics.* 1971; 47: 120-123.
28. **Girón-González JA, Moral FJ, Elvira J, García-Gil D, Guerrero F, Gavilán I, Escobar L.** Consistent production of a higher Th1:Th2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women. *Eur. J. Endocrinol.* 2000; 143: 31-36.
29. **Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, Forza G, Cavatton G, Danieli GA, Clementi M, Chieco-Bianchi L.** Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med.* 1995; 1:1279-1283.
30. **Lynch EA, Dinarello CA, Cannon JG.** Gender differences in IL-1?, IL-1-? and IL-1 receptor anagonist secretion from mononuclear cells and urinary excretion. *J. Immunol.* 1994; 153: 30-306.
31. **Stimson WH.** Serum proteins, steroids and the maternal immune response. En: Wegman TG y Gill TJ (Eds), *Immunology of reproduction.* Oxford Univ. Press. Oxford. 1983; pp. 281-301.
32. **McCrudden AB, Stimson WH.** Sex hormones and immune function. En: Ader R, Felten DL y Cohen N (Eds), *Psychoneuroimmunology 2ª Ed.* Academic Press Inc. San Diego 1991; pp. 475-493.
33. **Kuhl H, Gross M, Schneider M, Weber W, Mehls W, Stegmuller M y Taubert M.** The effect of sex steroids and hormonal contraceptives upon thymus and spleen in intact female rats. *Contraception.* 1983; 28: 587-601.
34. **Ablin RJ, Barkus JM, Gonder MJ.** In vitro effects of diethylstilbestrol and the LHRH analogue leuprolide

- de on natural killer cell activity. *Immunopharmacology*. 1988; 15: 95-101.
35. **Seaman WE, Grindhart TD.** Effect of estrogen on natural killer cells. *Arthritis and Rheumatism*. 1979; 22: 1234-1240.
  36. **Bouman A, Moes H, Heineman MJ, De Leij LFMH, Faas MM.** The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: increasing sensitivity of human monocytes to endotoxin. *Fertil Steril*. 2001; 76: 555-559.
  37. **Faas M, Bouman A, Moes H, Heineman MJ, De Leij L, Schuiling G.** The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: a Th2-type response? *Fertil Steril*. 2000; 74: 1008-1013.
  38. **Konecna L, Yan MS, Miler LE, Scolmerich J, Falk W, Straub RH.** Modulation of IL-6 production during menstrual cycle in vivo and in vitro. *Brain Behav. Immun*. 2000; 14: 49-61.
  39. **Schwarz E, Schafer C, Bode JC, Bode C.** Influence of the menstrual cycle on the LPS-induced cytokine response of monocytes. *Cytokine*. 2000; 12: 413-416.
  40. **Angstwurm MWA, Gartner R, Ziegler-Heitbrock HWL.** Cyclic plasma IL-6 levels during normal menstrual cycle. *Cytokine*. 1997; 370-374.
  41. **Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G.** A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci*. 1992; 89: 9991-9995.
  42. **Spitzer JA.** Gender differences in some host defense mechanisms. *Lupus*. 1999; 8: 380-383.
  43. **De Coupade C, Gear RW, Dazin PF, Sroussi HY, Green PG, Levine JD.** Beta 2-adrenergic receptor regulation of human neutrophil function is sexually dimorphic. *Br J Pharmacol*. 2004; 143:1033-41.
  44. **Gaillard RC, Spinedi E.** Sex- and stress-steroids interactions and the immune system: evidence for a neuroendocrine-immunological sexual dimorphism. *Domest Anim Endocrinol*. 1998; 15:345-52.
  45. **Castagnetta L, Granata OM, Traina A, Cocciaferro L, Saetta A, Stefano R, Cutolo M, Carruba G.** A role for sex steroids in autoimmune diseases: a working hypothesis and supporting data. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 966:193-203.
  46. **Elenkov IJ, Chrousos GP.** Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann. N Y Acad Sci*. 2002; 966: 290-303.
  47. **Elenkov IJ.** Glucocorticoids and Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1024: 138-146.
  48. **Wilder R, Elenkov I.** Ovarian and sympathoadrenal hormones, pregnancy and autoimmunity diseases. Ader R, Felten DL, Cohen N (Eds). *En: Psychoneuroimmunology (3° Ed.) Academic Press* 2001; 421.
  49. **Van den Broek HH, Damoiseaux JG, De Baets MH, Hupperts RM.** The influence of sex hormones on cytokines in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: *Mult Scler*. 2005; 11:349-59.
  50. **Elenkov IJ. y Chrousos GP.** Stress hormones, Th1/Th2 patterns. Pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol. Metab*. 1999; 10: 359-368.
  51. **Zuckerman SH, Bryan-Poole N, Evans GF, Short L, Glasebrook AL.** In vivo modulation of murine serum tumour necrosis factor and interleukin-6 levels during endotoxemia by oestrogen agonists and antagonists. *Immunology*. 1995; 86:18-24.
  52. **Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK.** A trauma-like elevation in plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol* 1998a; 508: 949-953.
  53. **Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK.** Evidence that IL-6 is produced in skeletal muscle during intense long-term muscle activity. *J Physiol* 1998b; 508: 949-953.
  54. **Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K.** Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev* 2002; 8:6-48.
  55. **Fehrenbach E, Zieker D, Niess AM, Moeller E, Russwurm S, Northoff H.** Microarray technology—the future analyses tool in exercise physiology? *Exerc Immunol Rev*. 2003; 9:58-69.
  56. **Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, Suzuki K.** Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev*. 2004; 10:75-90.

57. **Cannon y cols., 1986 Cannon JG, Evans WJ, Hughes VA, Meredith CN, Dinarello CA.** Physiological mechanisms contributing to increased interleukin-1 secretion. *J Appl Physiol* 61: 1869-1874, 1986.
58. **Evans WJ, Meredith CN, Cannon JG, Dinarello CA, Frontera WR, Hughes VA, Jones BH, Knuttgen HG.** Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1864-1868.
59. **Northoff H, Berg A.** Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1991; 12: 9-15.
60. **Smith JA, Mckenzie SJ, Telford RD, Weidemann MJ.** Why does moderate exercise enhance, but intense training depress, immunity? *En: Behavior and Immunity* 1992; 155-168.
61. **Ullum H, Haahr PM, Diamant M, Palmo J, Halkjaer Kristensen J, Pedersen BK.** Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1a, IL-1b, IL-6, or TNF-a pre-mRNA in BMNC. *J Appl Physiol* 1994a; 77: 93-97.
62. **Ullum H, Palmo J, Halkjaer Kristensen J, Diamant M, Klokke M, Kruuse A, Laperriere A, Pedersen BK.** The effect of acute exercise on lymphocyte subsets, natural killer cells, proliferative responses, and cytokines in HIV-seropositive persons. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1994b; 7: 1122-1133.
63. **Dufaux B, Order U.** Plasma elastase-alpha 1-antitrypsin, neopterin, tumor necrosis factor, and soluble interleukin-2 receptor after prolonged exercise. *Int J Sports Med* 1989; 10: 434-438.
64. **Espersen GT, Elbaek A, Ernst E, Toft E, Kaalund S, Jersild C, Grunnet N.** Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. *APMIS* 1990; 98: 395-400.
65. **Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK.** The cytokine balance and strenuous exercise: TNFalpha, IL-2beta, IL-6, IL-1ra, sTNF-r1, sTNF-r2, and IL-10. *J Physiol* 1999; 515: 287-291.
66. **Ortega E, Giraldo E, Martínez M, Hinchado MD, Gallardo JP, Labrador F, Ibáñez S, Cidoncha A, García JJ.** Intense exercise and innate immune response in sedentary women I: cytokines and chemotaxis of neutrophils. Role of Hsp 72. *Brain, Behavior and Immunity*. 2005a; 19 (1): 481-482.
67. **McCrudden AB, Stimson WH.** Rheumatoid factor induction in the mouse: sex differences and the effect of the sex steroids. *Immunopharmacology*. 1990; 19:33-38.
68. **Meksawan K, Venkatraman JT, Awad AB, Pendergast DR.** Effect of dietary fat intake and exercise on inflammatory mediators of the immune system in sedentary men and women. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23:331-340.
69. **Rodríguez AB, Barriga C, De la Fuente M.** Phagocytic function of blood neutrophils in sedentary young people after physical exercise. *Int J Sports Med*. 1991; 12: 276-280.
70. **Ortega E, Martínez M, Giraldo E, Gallardo JP, Labrador F, Ibáñez S, Cidoncha A, García JJ.** Intense exercise and innate immune response in sedentary women II: phagocytosis and microbicide capacities of neutrophils. Role of Hsp 72 *Brain, Behavior and Immunity*. 2005b; 19 (1): 482.
71. **Ortega E, Barriga C, De la Fuente M.** Study of the phagocytic process in neutrophils from elite sports women. *Eur. J. Appl. Physiol*. 1993; 66: 37-42.
72. **Wolach B, Eliakim A, Gavrieli R, Kodesh E, Yarom Y, Schlesinger M, Falk B.** Aspects of leukocyte function and the complement system following aerobic exercise in young female gymnasts. *Scand J Med Sci Sports*. 1998; 8:91-97.
73. **Lopez-Varela S, Montero A, Chandra RK, Marcos A.** Nutritional status of young female elite gymnasts. *Int J Vitam Nutr Res*. 2000; 70:185-90.

*Correspondencia:*

Dr. Juan José García García. Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura.

Teléfono: 924289388. Fax: 924289388

E-mail: [jjgarcia@unex.es](mailto:jjgarcia@unex.es)

**Aceptado:** 21-07-2006 / **Revisión nº** 196