

Influencia del medio y del ejercicio físico sobre las inmunoglobulinas séricas durante una carrera de trineos de nieve en montaña

Ester Vendrell¹, Pere Lanau², David Salat³, Víctor Pérez⁴, Mateu Serra-Prat⁵, Javier de Gracia⁶, Jordi Almirall⁷

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Servei d'Urgències. ²Pirena, Servei mèdic. ³Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Medicina. ⁴Hospital Comarcal la Selva, Servei d'Urgències. ⁵Hospital de Mataró, Servei d'Epidemiologia i Recerca. ⁶Hospital de la Vall d'Hebron, Servei de Pneumologia. ⁷Hospital de Mataró, Unitat de Cures Intensives.

Recibido: 17.04.2013
Aceptado: 17.10.2013

Resumen

Intencionalidad: El frío, la altitud y el ejercicio durante las actividades de montaña pueden alterar el sistema inmunitario humano según revisión de la literatura. Además, se ha observado un déficit transitorio del nivel de inmunoglobulinas plasmáticas (Ig) durante la fase aguda en neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) en adultos. Los autores del presente trabajo tienen la intención de verificar estas apreciaciones en un grupo de deportistas de montaña.

Objetivo: Confirmar la hipótesis que los niveles de Ig disminuyen con el ejercicio mantenido en un ambiente de frío en alta montaña. El objetivo secundario es estudiar su implicación en las infecciones respiratorias del deportista en la nieve.

Metodología: Estudio observacional y prospectivo de los participantes en una carrera de trineos de tiro con perros. Se estudiaron los concursantes (casos, subdivididos en corredores de trineo/esquí de tiro y en cuidadores de perros) y el personal de la organización (controles). Se obtuvieron datos demográficos y dos muestras sanguíneas para determinar niveles de Ig: una al inicio y otra durante la segunda semana de competición. Se compararon los niveles sucesivos de Ig, inter e intraindividuales, con pruebas no paramétricas: Kruskal Wallis, rangos de Wilcoxon, U de Mann-Whitney.

Resultados: Se reclutaron 47 sujetos, de los que 14 eran concursantes y 33 personas de apoyo u organización. Se obtuvo información epidemiológica de 31 individuos. En la determinación basal los niveles de IgA e IgM fueron inferiores en el grupo de corredores respecto al grupo control (176 vs 245 mg/dL, $p=0,02$; y 94 vs 125 mg/dL, $p=0,045$ respectivamente), independientemente de la edad, género, entrenamiento previo o lugar de residencia. En la segunda determinación no se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las Ig, incluso tras estratificación por grupos (corredores/organizadores) o nivel de entrenamiento previo.

Conclusiones: La concentración de IgA tiende a ser menor en personas que practican ejercicio en altitud. No se pudo verificar la influencia del déficit de Ig en infecciones respiratorias y hacen falta más estudios con mayor número de participantes para definir mejor la relación entre ejercicio, variables ambientales, déficit inmunológico y el desarrollo de infección. Esta información puede ayudar a elaborar recomendaciones para las personas que practican deporte en altura, con intención de minimizar el riesgo de infección.

Palabras clave:
Inmunoglobulinas.
Senderismo. Deportes de
nieve. Infección respiratoria.

Influence of environmental conditions and exercise on serum immunoglobulin levels in a mushing race

Summary

Background: It is well known that cold, altitude and exercise during mountain activities can impair the human immune system. Moreover, a transient decrease in plasma immunoglobulins (Ig) levels during the acute phase of adults' community-acquired pneumonia (CAP) has been observed. The authors intend to verify these statements in a group of mountain athletes.

Objective: Our main objective was to confirm that serum Ig levels decrease after sustained exercise in a cold environment at high altitude. The secondary objective is to study their role in winter sportsperson's respiratory tract infections.

Methods: A prospective observational study was done, enrolling participants of a mushing race: contestants (cases, divided into mushers/skijörers and handlers) and organization staff (controls). Demographical data and a blood sample were collected at the beginning and a second blood sample during the second week of the competition. Ig levels in each sample levels were determined and comparisons were done with non parametric tests: Kruskal Wallis, Wilcoxon signed-rank, Mann-Whitney U.

Results: Information from 31 individuals and plasma Ig levels from 47 was available for analysis, studying 14 cases and 33 controls. IgA and IgM levels were decreased in the first sample when participants in the race and supporting staff were compared (176 vs 245 mg/dL, $p=0.02$; and 94 vs 125 mg/dL, $p=0.045$), irrespective of age, gender, previous physical activity or place of residence. In the second sample no significant differences in any Ig class were disclosed, even after stratification by groups (case/control) or previous training level.

Conclusions: IgA levels tend to be decreased in people who exercise at high altitude, but further studies with a greater number of participants are needed to better define the relationship between exercise, environmental variables, immunological deficit, and the development of infections. Influence of low levels of Ig on respiratory tract infections could not be verified. This information could help in the development of recommendations to people practicing sports at high altitude, in order to minimize the risk of infection.

Key words:
Immunoglobulins.
Track and field. Snow sports.
Respiratory tract infections.

Correspondencia: Ester Vendrell Torra
E-mail: 36244evt@comb.cat

Introducción

La exposición al frío y altura influye sobre el sistema inmunitario humano¹. Tanto las particularidades fisiológicas de la aclimatación, como factores implicados en la inmunomodulación y otros estresantes ambientales de alta montaña (hipoxia, presión atmosférica, radiación ultravioleta...) podrían aumentar la susceptibilidad a ciertos patógenos humanos^{2,3}. Otros autores han descrito la alteración de la inmunidad natural o adquirida en sujetos expuestos al frío: por ejemplo una disminución de IgA salival, disminución del complemento, elevación de citoquinas, y movilización de distintos parámetros inflamatorios⁴⁻⁷.

Por otro lado los síntomas del tracto respiratorio superior son frecuentes en los deportistas⁸, especialmente durante el entrenamiento en alta montaña. Sus vías respiratorias estarían especialmente expuestas a agentes externos. Las reacciones inmunomediadas pueden ser una manifestación tanto del resfriado común, como del edema intersticial, como una respuesta de hiperreactividad o incluso daño tisular faríngeo infringido por factores ambientales⁹⁻¹¹, causas que no son excluyentes entre sí.

La subclase 2 de IgG se ha visto implicada en infecciones bronquiales recurrentes¹². En esta línea el grupo GEMPAC detectó una disminución de inmunoglobulinas en sangre (Ig) en las fases aguda y de convalecencia en una cohorte de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC)¹³.

La inmunidad durante la práctica de ejercicio físico también ha sido estudiada por diversos autores¹⁴⁻¹⁶. Cada deportista tiene una vulnerabilidad a la enfermedad, tolerancia al estrés, y ritmo de aclimatación a la hipoxia que le son propias; así un programa individualizado de preparación física deberá tener en cuenta la variación particular en la inmunocompetencia, recuperación, capacidad funcional, y estresantes independientes del entrenamiento^{17,18} basada al menos en la experiencia de cada sujeto. Por otro lado, la actividad física extrema de cualquier tipo puede tener implicaciones sobre el sistema inmunitario⁹.

Para verificar un hipotético déficit de Ig séricas con un consiguiente incremento del riesgo de infecciones respiratorias durante un esfuerzo intenso y mantenido en montaña invernal se propuso un estudio en participantes de una competición de trineos de nieve de tracción animal. El objetivo principal fue comparar los niveles de Ig entre los participantes que realizaron el mayor esfuerzo físico diario, frente a los que solamente estaban bajo un estrés psíquico y/o ambiental sin el componente de hiperventilación en ese atado ambiental. El objetivo secundario fue comparar los niveles de Ig en un mismo individuo después de una semana de exposición a la carrera en alta montaña.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo observacional con participación voluntaria entre los concursantes y organizadores de una carrera en alta montaña. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Mataró. Todos los participantes dieron su consentimiento informado antes de ser reclutados al estudio. A continuación cumplimentaban un breve cuestionario que recogía factores epidemiológicos, estilos de vida, hábitos tóxicos y comorbilidades. Los datos fueron debidamente anonimizados mediante asignación de una letra y un número de orden a cada sujeto.

El diseño se aplicó a la competición de trineos o esquís de tracción animal con perros que transcurre anualmente en el Pirineo oriental (Pirena), en la edición de 2009 con unas condiciones climáticas especialmente difíciles (temperaturas entre -5 y +13°C; humedad relativa entre 85 y 64%; presión atmosférica entre 785 y 826 atm), sobre un recorrido total de 313 Km (entre 12 y 44 Km diarios), cota de altura entre 200 y 1900 m, durante 15 días.

Se consideraron tres grupos de estudio. Los competidores (C) incluían los conductores de trineo o esquís (respectivamente *Musher* o *Skijörer*, denominados M a partir de ahora en el texto) y los cuidadores de los perros (*Handler*, H). El personal de la organización (O) eran todos aquellos implicados en la logística de la carrera y que no concursaban: periodistas y técnicos de televisión, veterinarios y personal sanitario, soporte técnico y personal de la dirección y administración. La Figura 1 detalla la secuencia metodológica del trabajo de campo.

Se obtuvieron dos muestras sanguíneas para el estudio de los niveles de Ig. La primera extracción se realizó al inicio de la competición: en los subgrupos M y H entre el primer y segundo día, y en el grupo O durante la primera semana. La segunda extracción se realizó a todos los participantes unos días antes de terminar la competición, habiendo sido así sometidos al estrés deportivo y ambiental durante al menos una semana. Cada muestra se trataba en el momento de la extracción, se centrifugaba y congelaba a -20°C para posteriormente almacenarla a -80°C en el laboratorio. Posteriormente se determinó la concentración de IgG, su subclase IgG2, IgM e IgA en el laboratorio del Hospital de la Vall d'Hebron.

Los datos se registraron en una base de datos electrónica. Se compararon las concentraciones de Ig entre competidores y personal de la organización, así como los niveles iniciales con los niveles post-estrés en cada grupo (análisis de datos apareados). Las pruebas no paramétricas utilizadas fueron: Kruskal Wallis, rangos de Wilcoxon, U de Mann-Whitney. Como procesador de datos se escogió el SPSS y el nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Figura 1. Secuencia metodológica del trabajo de campo.

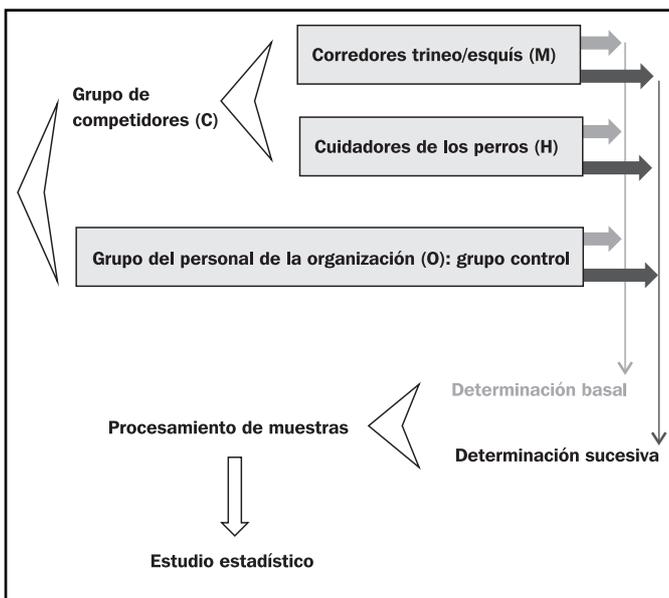


Tabla 1. Niveles de Ig basales y a la semana, según grupo de estudio (estudio de datos apareados).

	IgG			IgG2			IgA			IgM		
	Bas	Suc	p	Bas	Suc	p	Bas	Suc	p	Bas	Suc	p
O (N=30)	965	953	0,08	304	303	0,46	244	236	0,63	125	130	0,37
H (N=4)	1217	1276	0,07	356	326	0,71	197	149	0,71	93	106	0,46
M (N=6)	995	1012	0,34	385	383	0,75	174	177	0,34	101	103	0,34

N: número de individuos; O: organización; H: *handlers* o cuidadores de los perros; M: *mushers/skijörers* o conductores de trineo/esquí; IgG: inmunoglobulina G; IgG2: subclase 2 de la inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; IgM: inmunoglobulina M; Bas: determinación basal en miligramos por decilitro; Suc: determinación sucesiva en miligramos por decilitro; p: valor de significación estadística.

Resultados

Inicialmente participaron 50 individuos, de edad media 35 años, 12 eran mujeres y 38 hombres. La muestra sanguínea basal se recogió en 14 individuos del grupo C (10 corredores, 4 cuidadores) y en 30 miembros del grupo O. La muestra para la determinación sucesiva de Ig se recogió en 10 sujetos del grupo C (6 corredores, 4 cuidadores) y 33 del grupo O. Siete muestras no se pudieron analizar por problemas técnicos. Se determinaron finalmente los datos biológicos de 47 participantes.

La primera determinación de Ig mostró una menor concentración de IgA e IgM en competidores en comparación con el grupo organización, con unos niveles de IgA de 176 vs 245 mg/dL ($p=0,02$), y unos niveles de IgM de 94 vs 125 mg/dL ($p=0,045$). No se observaron diferencias entre los dos grupos para las concentraciones basales de IgG e IgG2. En la determinación a la semana de seguimiento no se observó ninguna diferencia significativa entre los valores encontrados en el grupo de corredores y los del grupo organización. El estudio de datos apareados no mostró diferencia significativa en ninguna de las Ig estudiadas ni en ninguno de los grupos entre los valores basales y los valores tras una semana de carrera (Tabla 1).

Habiendo observado una cierta heterogeneidad en los grupos de C y O se decidió estudiar por separado a los participantes del estudio que tenían un nivel mínimo de entrenamiento previo (práctica habitual de algún deporte, o frecuentación de alta o media montaña) comparándolos con los participantes que alegaban un sedentarismo habitual. Estratificando por esta variable en la determinación inicial se compararon 23 físicamente activos con 4 sedentarios, no encontrando diferencias en ninguna de las Ig estudiadas: IgG (995 vs 1044 mg/dL, $p=0,67$), IgG2 (306 vs 417 mg/dL, $p=0,67$), IgA (248 vs 192 mg/dL, $p=0,3$) e IgM (119 vs 110 mg/dL, $p=0,97$). En la muestra de seguimiento se compararon 25 activos con 5 sedentarios y tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las Ig estudiadas: IgG (985 vs 1004 mg/dL, $p=0,59$), IgG2 (303 vs 386 mg/dL, $p=0,87$), IgA (240 vs 248 mg/dL, $p=1$) e IgM (122 vs 107 mg/dL, $p=0,75$).

Discusión

Este estudio, sin verificar completamente la hipótesis inicial del déficit de Ig durante el esfuerzo en montaña invernal, pone de manifiesto un déficit relativo de IgA e IgM en los participantes en la carrera, frente

a los organizadores que solamente estaban bajo un estrés psíquico y/o ambiental sin el componente de hiperventilación asociado al ejercicio físico mantenido. Este hallazgo es congruente con la literatura médica publicada al respecto. Cierta déficit inmunológico ha sido evidenciado tanto en atletas como en montañeros^{6,3,19,20}. Pero los resultados de la literatura demuestran un déficit de IgA en mucosas, que se recupera tardíamente, en deportistas que ventilan en ambientes de baja humedad y temperatura ambiente. Tal vez son éstas las dos diferencias principales entre la literatura y el presente estudio. En este estudio la IgA se ha medido solamente en sangre. Por otro lado es posible que la demanda física durante la prueba se encuentre influida por la orografía, y en consecuencia el tiempo de hiperventilación sería mayor durante los ascensos y menor durante los descensos.

Es importante resaltar que nuestro análisis de datos apareados tiene poca potencia estadística, dado el reducido número de competidores incluidos en la determinación basal, que fue aún menor en la determinación sucesiva. A la dificultad del trabajo de campo en montaña invernal se añadía la complicada logística de la competición; con frecuencia la recogida de muestras y de información tuvo que llevarse a cabo en los breves momentos de descanso tras una carrera en ocasiones dura y larga. Así el protocolo de investigación preestablecido no ha sido eficaz en este estudio para determinar la variación intraindividual de Ig. No obstante algunos autores habían detectado diferencias estadísticas en muestras de menor tamaño^{1,4,5}. Estos trabajos se diferencian del presente estudio por el parámetro estudiado: los resultados significativos se han obtenido para IgA salival, en cambio Ig en sangre es una molécula que tiene variabilidad en su concentración sérica, por lo que debe estudiarse un mayor número de individuos para obtener resultados estadísticamente significativos. Otro grupo de investigadores determinó niveles de IgA en saliva y suero de 17 corredores de competición en montaña, concluyendo con la necesidad de investigar estos parámetros a mayor escala, con el fin de determinar si los cambios inmunitarios causados por el entreno de ultraresistencia son clínicamente significativos²¹.

La IgM ha sido menos estudiada en la literatura que IgA, siendo ésta la inmunoglobulina predominante en la secreción de mucosas^{19,20,22}. Desde su primera descripción en esquiadores de fondo en 1982²³ niveles bajos de IgA también se han demostrado en distintas disciplinas: entrenamiento deportivo en altura frente a cotas bajas⁹, efecto acumulativo del ejercicio diario intenso en triatletas²⁴ o en nadadores²² de élite, entre otros. Cabe destacar el estudio evolutivo de IgA sérica y salival tras una carrera de 82 Km en montaña, siendo el déficit en sangre más

prolongado²¹. En caso de repetir el actual modelo de investigación sería interesante añadir la determinación de IgA e IgM en muestra salival.

La estratificación por práctica habitual de actividad física no detecta diferencias entre sedentarios y deportistas, pero el número de sedentarios en este estudio ha sido insuficiente para obtener resultados valorables. West *et al.* también compararon sedentarios y deportistas, sin embargo observaron una activación transitoria de inmunidad salival en el post-esfuerzo inmediato en el estudio de datos apareados, sin encontrar diferencias entre grupos²⁵. No se ha estratificado por ninguna otra variable ya que el tamaño muestral insuficiente hacía prever unos resultados no significativos.

Para relacionar niveles de Ig con esfuerzo en altura y su repercusión en infecciones respiratorias habría sido necesaria una muestra notablemente mayor y un seguimiento más prolongado. Distintos autores se han interesado por la repercusión clínica del déficit inmunológico sobre la incidencia de infecciones respiratorias, sin llegar a conclusiones firmes: algunos detectaron IgA sérica y salival bajas en el postesfuerzo sin un aumento de infecciones antes ni después de la competición en montaña²¹, otros no detectaron ningún aumento de neumonías en relación al deporte habitual²⁶. Por ende, la determinación microbiológica con frotis de fosas nasales y faringe para estudio virológico aportaría argumentos en la controversia sobre la etiología de los síntomas respiratorios en los atletas¹⁰.

La tendencia al déficit de IgA e IgM es una conclusión que debe de ser considerada como base para nuevos estudios en deportistas profesionales o lúdicos durante una competición de deportes de invierno, con las modificaciones mencionadas sobre el diseño estadístico. Se incluiría una muestra de sujetos elevada y adecuada a la necesidad estadística. Un estudio microbiológico y un soporte informatizado permitiría a cada encuestado introducir los datos estadísticos directamente, garantizando así la confidencialidad y fiabilidad de datos. Asimismo se estratificarían los grupos según el tiempo transcurrido en altura antes de iniciar el estudio: unos participantes habrían estado preparándose en altura, y otros a nivel del mar.

Confirmar el déficit de inmunoglobulinas en los deportistas de alta montaña puede aumentar la evidencia científica en este campo, pudiendo establecer recomendaciones para la actividad física prolongada en altura. Aunque se han reconocido riesgos en la práctica de ejercicio físico (lesión muscular, alteración cardiovascular), en general, su beneficio potencial parece ser mayor que el riesgo que entraña²⁷. Así habría que enfatizar en evitar la influencia negativa de los agentes ambientales sobre las barreras naturales. Finalmente el entrenamiento físico en altitud debería ser controlado e individualizado para minimizar esta hipotética predisposición al déficit inmunológico, más aun teniendo en cuenta que existen ejercicios en ambientes extremos que no comprometen las defensas internas incluso cuando el nivel de fatiga se prolonga durante días^{28,29}. Estas valoraciones junto a la medición de IgA en saliva y parámetros de respuesta celular *in vitro* a las 2 y 24 h post-ejercicio en corredores de trail de alta montaña ofrecerán datos que sin duda confirmarán las hipótesis de los autores.

Agradecimientos

Laboratorio de Bioquímica del Hospital de Mataró y Hospital de la Vall d'Hebron. Procesamiento de muestras biológicas y análisis de laboratorio.

Departamento de Epidemiología i Recerca del Hospital de Mataró. Procesamiento de datos estadísticos.

Equipo de Mantenimiento del Hospital de Mataró y Dirección de Pirena. Soporte logístico y de organización.

Bibliografía

- Facco M, Zilli C, Siviero M, Ermolao A, Travain G, Baesso I, *et al.* Modulation of immune response by the acute and chronic exposure to high altitude. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37:768-74.
- Basnyat B, Cumbo TA, Edelman R. Infections at high altitude. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1887-91.
- Hug DH, Hunter JK, Dunkerson DD. Malnutrition, urocanic acid, and sun may interact to suppress immunity in sojourners to high altitude. *Aviat Space Environ Med.* 2001;72:136-45.
- Pyne DV, McDonald WA, Morton DS, Swigget JP, Foster M, Sonnenfeld G, Smith JA. Inhibition of interferon, cytokine, and lymphocyte proliferative responses in elite swimmers with altitude exposure. *J Interferon Cytokine Res.* 2000;20:411-8.
- Tiollier E, Schmitt L, Burnat P, Fouillot JP, Robach P, Filaire E, *et al.* Living high-training low altitude training: effects on mucosal immunity. *Eur J Appl Physiol.* 2005;94:298-304.
- Mazzeo RS. Review. Altitude, exercise and immune function. *Exerc Immunol Rev.* 2005;1:6-16.
- Bailey DM, Davies B. Physiological implications of altitude training for endurance performance at sea level: a review. *Br J Sports Med.* 1997;31:183-90.
- Page CL, Diehl JJ. Upper respiratory tract infections in athletes. *Clin Sports Med.* 2007;26:345-59.
- Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, *et al.* Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011;17:6-63.
- Cox AJ, Gleeson M, Pyne DB, Callister R, Hopkins WG, Fricker PA. Clinical and laboratory evaluation of upper respiratory symptoms in elite athletes. *Clin J Sport Med.* 2008;18:438-45.
- Spence L, Brown WJ, Pyne DB, Nissen MD, Sloots TP, McCormack JG, *et al.* Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:577-86.
- Vendrell M, de Gracia J, Rodrigo MJ, Cruz MJ, Alvarez A, Garcia M, Miravittles M. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest.* 2005;127:197-204.
- de la Torre MC, Bolibar I, Vendrell M, de Gracia J, Vendrell E, Rodrigo MJ, *et al.* Serum immunoglobulins in the infected and convalescent phases in community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2013;107:2038-45.
- Shephard RJ, Shek PN. Potential impact of physical activity and sport on the immune system - a brief review. *Br J Sports Med.* 1994;28:247-55.
- 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.
- Weber TS. Environmental and infectious conditions in sports. *Clin Sports Med.* 2003;22:181-96.
- Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, Nieman DC, Dhabhar FS, Shephard RJ, Oliver SJ, Bermon S, Kajeniene A. Position statement. Part two: Maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev.* 2011;17:64-103.
- Mazzeo RS. Physiological responses to exercise at altitude: an update. *Sports Med.* 2008;38:1-8.
- Mackinnon LT, Chick TW, van As A, Tomasi TB. The effect of exercise on secretory and natural immunity. *Adv Exp Med Biol.* 1987;216:869-76.
- MacKinnon LT, Jenkins DG. Decreased salivary immunoglobulins after intense interval exercise before and after training. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:678-83.
- Pacque PFJ, Booth CK, Ball MJ, Dwyer DB. The effect of an ultra-endurance running race on mucosal and humoral immune function. *J Sports Med Phys Fitness.* 2007;47:4.
- Mackinnon LT, Hooper S. Mucosal (secretory) immune system responses to exercise of varying intensity and during overtraining. *Int J Sports Med.* 1994;15:179-83.
- Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D, Erredge S. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin Immunol.* 1982;2:173-8.
- Libicz S, Mercier B, Bigou N, le Gallais D, Castex F. Salivary IgA response of triathletes participating in the French Iron Tour. *Int J Sports Med.* 2006;27:389-94.

25. West NP, Pyne DB, Kyd JM, Renshaw GM, Fricker PA, Cripps AW. The effect of exercise on innate mucosal immunity. *Br J Sports Med.* 2010;44:227-31.
26. Neuman MI, Willett WC, Curhan GC. Physical Activity and the Risk of Community-acquired Pneumonia in US Women. *Am J Med.* 2010;123:281.
27. Subirats E, Subirats G, Soteras I. Exercise prescription: indications, dosage and side effects. *Med Clin (Barc).* 2012;138:18-24.
28. Papacosta E, Nassis GP. Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science. *J Sci Med Sport.* 2011;14:424-34.
29. Bishop NC, Gleeson M. Acute and chronic effects of exercise on markers of mucosal immunity. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009;14:4444-56.