



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### EJERCICIO COMO TRATAMIENTO ANTI-INFLAMATORIO

*Alejandro Abarca\**

#### RESUMEN:

Durante las últimas dos décadas, avances en investigación han revelado el potencial del ejercicio como terapia para enfermedades inflamatorias. Uno de los avances más importantes fue el descubrimiento de sistema de comunicación muscular con otros órganos y tejidos mediante la secreción de proteínas conocidas como mioquinas. Algunas de estas mioquinas, por diferentes mecanismos, inducen respuestas anti-inflamatorias con cada sesión de ejercicio, además de mejorías a largo plazo en factores de riesgo cardiovascular, obteniendo un efecto anti-inflamatorio indirecto. Por lo tanto, contrario a la creencia que la actividad física podría agravar los mecanismos inflamatorios, hoy en día se considera al ejercicio como potencial tratamiento para enfermedades inflamatorias.

#### PALABRAS CLAVE:

Inflamación sistémica persistente, mioquinas

#### ABSTRACT:

During the past two decades, advances in research have revealed the role of exercise as a therapy for inflammatory diseases. One of the most important of these advances is the discovery that skeletal muscle communicates with other organs and tissues by secreting proteins called myokines. Some myokines, by different mechanisms, induce anti-inflammatory responses with each bout of exercise and mediate long-term exercise-induced improvements in cardiovascular risk factors, having an indirect anti-inflammatory effect. Therefore, contrary to fears that physical activity might aggravate inflammatory pathways, exercise is now believed to be a potential treatment for patients with inflammatory diseases.

#### KEY WORDS:

Persistent systemic inflammation, myokines

#### Introducción

La inflamación representa un proceso esencial para la supervivencia pues substancialmente funciona como medida de protección, a grandes rasgos busca liberar al organismo de una posible causa de lesión a la célula (microorganismos, toxinas) y de las posibles consecuencias de la lesión (necrosis de células y tejidos). La inflamación constituye una compleja reacción tisular que se basa principalmente en respuestas de los vasos capilares y leucocitos. Las reacciones vasculares y celulares de la inflamación, son provocadas por factores solubles que son producidos por diversas células o derivados de proteínas plasmáticas, los cuales son generados o activados en respuesta a un estímulo inflamatorio.

\* Médico general. Correo electrónico: [alejandroabarca@gmail.com](mailto:alejandroabarca@gmail.com)

Recibido para publicación 17/09/15

Aceptado 26/10/15



La inflamación puede ser aguda o crónica, dependiendo de la naturaleza del estímulo y la efectividad de la reacción inicial en eliminar el estímulo o los tejidos dañados. La inflamación aguda se caracteriza por ser de rápido inicio (típicamente minutos), y de corta duración (desde horas a pocos días). Su principal característica es el exudado de fluidos y proteínas plasmáticas (edema), y la migración de leucocitos, predominantemente neutrófilos. Por su parte la inflamación crónica puede ser consecuente a la inflamación aguda o ser de inicio insidioso. Es de mayor duración y se asocia con la presencia de linfocitos, macrófagos, proliferación de vasos capilares, fibrosis y destrucción tisular.<sup>1</sup> El proceso inflamatorio cede una vez que es eliminado el agente agresor. La reacción desaparece rápidamente, ya que los mediadores son disipados y los leucocitos tienen una vida media corta en los tejidos. Además se activan mecanismos antiinflamatorios que sirven de control para prevenir un daño excesivo. Sin embargo, cuando la inflamación es evocada de manera inapropiada contra nuestros propios tejidos, o bien no es controlada de manera eficaz, puede desencadenar lesiones tisulares presentes de forma común en muchas patologías.

La inflamación sistémica persistente es el síntoma principal de muchas enfermedades (ej. patologías reumáticas como la artritis reumatoidea o el lupus eritematoso sistémico), también puede ser un gran contribuyente al incremento en el riesgo cardiovascular, así como favorecer la aparición de comorbilidades (ej. resistencia a la insulina, dislipidemia, aterosclerosis acelerada), es por ello que bloquear la inflamación es una estrategia primordial en el tratamiento de diversas patologías.

## El ejercicio y la inflamación

Si bien es cierto que el ejercicio ha sido tradicionalmente catalogado como un estímulo proinflamatorio, datos de estudios observacionales demostraron concentraciones inferiores de marcadores inflamatorios en pacientes que reportaban realizar actividad física de manera más frecuente e intensa. Varios estudios que utilizaron grandes poblaciones, como el British Regional Heart Study, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), Cardiovascular Health Study (CHS), y Health ABC Study, aportaron evidencia de una relación inversa y dosis independiente entre las concentraciones plasmáticas de proteína C-reactiva (PCR) y el nivel de actividad física de los pacientes.

A pesar de que la PCR es el marcador de inflamación crónica más frecuentemente evaluado, algunos estudios reportaron una relación inversa entre otros marcadores inflamatorios como IL-6 y la actividad física. Por ejemplo en el estudio Health ABC, se evidenció una tendencia lineal decreciente de IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), al aumentar la cantidad de ejercicio realizada por los pacientes.

Un concepto de reciente discusión es la prescripción del ejercicio como terapia anti-inflamatoria. Se ha demostrado que el músculo puede comunicarse con otros órganos al secretar proteínas conocidas como "mioquinas". Estos péptidos le permiten al músculo interactuar con tejidos distantes como el tejido adiposo, el hígado, el páncreas, el hueso o el cerebro.

Entre las principales mioquinas podemos citar a la IL-6, IL-7, LIF (factor inhibidor de leucemia), BDNF (factor neurotrópico derivado del cerebro), IGF1 (factor 1 de crecimiento similar a insulina), FGF2 (factor 2 de crecimiento fibroblástico).<sup>2</sup>

Algunas de estas mioquinas pueden inducir un efecto antiinflamatorio con cada sesión de ejercicio, por ejemplo durante el ejercicio se secreta IL-6 desde el músculo hacia el torrente sanguíneo, lo cual como consecuencia produce un aumento de la producción del antagonista del receptor de IL-1a, además de IL-10, produciendo un efecto antiinflamatorio. Este efecto antiinflamatorio inducido por el ejercicio será profundizado a continuación.

## Adaptaciones favorecidas por el ejercicio que mejoran el estado inflamatorio crónico.

Se han propuesto diversos mecanismos que explican la disminución de los indicadores de inflamación mediante el ejercicio. Uno de los mecanismos más sencillos propuesto es la disminución de los depósitos de tejido adiposo, en especial la grasa visceral, la cual representa un tejido activo con capacidad pro-inflamatoria. Existe evidencia



convinciente que demuestra que la pérdida de peso está asociada a una reducción significativa en los niveles de PCR. Por ejemplo una revisión de 28 estudios de cambios en estilos de vida, que incluían dieta y/o ejercicio, además de 5 estudios de intervención quirúrgica con “bypass” gástrico, concluyó que debe ocurrir una pérdida de peso significativa para alcanzar reducciones significativas en los niveles de PCR. Lo anterior se encuentra respaldado en bases fisiológicas que demuestran que los adipocitos son productores de citoquinas, las cuales estimulan la producción de PCR.<sup>3</sup> De igual manera, el ejercicio ha demostrado ser capaz de provocar adaptaciones que mejoran el estado inflamatorio crónico mediante otras vías independientes de la pérdida de peso.

Sesiones repetidas de ejercicio provocan cambios bioquímicos a nivel muscular que contribuyen a una mejoría en el estado inflamatorio y en la función muscular. Estas mejorías se producen como respuesta a la actividad física periódica, en parte debido a la disminución de la producción de mediadores de la inflamación por las células inmunes, así como también debido a adaptaciones que ocurren localmente en el músculo esquelético.

Como se mencionó previamente, el músculo esquelético produce y secreta diferentes mioquinas, entre las cuales cabe destacar la IL-6, quien media cambios metabólicos inducidos por el ejercicio. Los niveles de IL-6 se incrementan hasta 100 veces durante el ejercicio con la contracción muscular, y su producción incrementa los niveles de citoquinas anti-inflamatorias como lo son el antagonista del receptor IL-1, además de IL-10, a su vez se disminuyen los niveles de TNF-alfa y la producción de IL-1<sup>a</sup>. Mediante el ejercicio es posible alterar el fenotipo del monocito, luego del entrenamiento de resistencia periódico, los monocitos reducen la expresión de receptores de superficie inflamatorios.<sup>4</sup>

Se podría decir que la IL-6 es el prototipo de mioquina con funciones antiinflamatorias. A diferencia de la vía de señalización de IL-6 en los macrófagos, la cual es dependiente de la activación del factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), la expresión intramuscular de la IL-6 está regulada por una cascada de señalización que probablemente involucra una interacción entre las vías Ca<sup>2+</sup>-NFAT (factor nuclear de células-T activadas) y glicogen-p38 MAPK (proteín-quinasa activada por mitogen).<sup>5</sup>

Lo anterior quiere decir que cuando la IL-6 activa monocitos o macrófagos, produce una respuesta inflamatoria, mientras que la activación de la IL-6 que es inducida por la contracción muscular, es independiente de una respuesta precedente de TNF o de la activación de NF- $\kappa$ B. Durante la contracción, el músculo esquelético puede producir IL-6 estrictamente independiente de TNF, lo cual sugiere además que la IL-6 desempeña un rol en el metabolismo agregado a su rol en la inflamación. La respuesta de las citoquinas durante o después del ejercicio, es diferente de la respuesta que se produce por una infección severa. Se ha observado que sesiones de ejercicio extenuantes y prolongadas como por ejemplo el correr una maratón, pueden resultar en pequeños incrementos en las concentraciones plasmáticas de TNF. Sin embargo, en general, la respuesta al ejercicio concéntrico dinámico, no se encuentra precedida por un aumento en las concentraciones de TNF o IL-1B.

Debido a que la IL-6 es considerada clásicamente como una citoquina proinflamatoria, inicialmente se postuló que el incremento de IL-6 asociado al ejercicio era producido como efecto colateral del daño muscular. Sin embargo, al evaluar sesiones de ejercicio excéntrico, que usualmente asocia niveles mayores de daño muscular, no se ha logrado asociar a incrementos mayores en las concentraciones plasmáticas de IL-6, al ser comparado con el ejercicio concéntrico. Ciertamente, la IL-6 pareciese tener un papel central a la hora de mediar los efectos antiinflamatorios agudos del ejercicio.

Tratando de recrear un modelo de baja inflamación, durante un estudio se administró a voluntarios sanos, una dosis baja de endotoxina de E. coli (0.06 ng/kg). Los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente en grupos de reposo o ejercicio; en aquellos del grupo de reposo, la endotoxina indujo un incremento de 2-3 veces en las concentraciones de TNF. En contraste, los participantes que realizaron 3 horas de ejercicio en un cicloergómetro, y recibieron la dosis de endotoxina a las 2.5 horas de iniciado el ejercicio, lograron prevenir la respuesta de TNF, lo anterior sugiere que el ejercicio agudo inhibe la producción de TNF. Por lo tanto, a pesar de que TNF estimula la producción de IL-6, la IL-6 podría inducir algún efecto de retroalimentación negativa para inhibir la producción de TNF.<sup>6</sup>





Entre otros efectos estudiados de la IL-6, se ha encontrado que la liberación de la misma puede incrementar las concentraciones de ácidos grasos durante el ejercicio por medio de su actividad lipolítica, además puede ayudar en la regulación de la homeostasis de la glucosa al alterar la producción hepática de glucógeno y/o la captura muscular de glucosa. De esta forma el ejercicio, de manera aguda, activa la respuesta inmune, pero sus efectos son principalmente anti-inflamatorios y beneficiosos para el metabolismo de lípidos y glucosa.<sup>7</sup>

Otro mecanismo interesante por el cual se ha propuesto que el ejercicio regular podría reducir el estado inflamatorio, es al potenciar antioxidantes endógenos. El ejercicio no solo conduce a niveles inferiores de marcadores inflamatorios, sino que también reduce la respuesta inflamatoria del ejercicio agudo. Se piensa que se inducen mejoras en el estado inflamatorio al modular las vías de señalización intracelular y la función celular que es mediada por óxido nítrico (NO) y especies reactivas del oxígeno (ROS). A pesar de que NO y ROS son producidos a baja tasa en condiciones basales, la producción de estas moléculas se incrementa transitoriamente durante el ejercicio, lo cual induce mecanismos de defensa anti-inflamatorios.

Estas moléculas tienen un efecto agudo en la regulación de la contracción y ejercen efectos crónicos en la expresión genética a nivel muscular. El proceso adaptativo involucra la regulación a la alta de genes que codifican para enzimas antioxidantes. En modelos animales (ratas) se ha encontrado una reducción en la producción de ROS y NO en el músculo durante la contracción, con un incremento en el contenido de antioxidantes. Estos hallazgos indicarían que el incremento en las enzimas oxidativas con el entrenamiento, ayuda a proteger al músculo esquelético de la exposición subsecuente al incremento en la generación de ROS.<sup>8</sup>

Dado que los ROS median algunos de los efectos catabólicos del TNF en el músculo esquelético, la reducción de la producción de ROS podría llevar a la atenuación de la respuesta inflamatoria y consecuentemente con la reducción en la degradación de proteínas. Estas respuestas adaptativas en las vías redox, pueden servir como protección contra la inflamación sistémica crónica de bajo grado.

## Epigenética del ejercicio

Avances en el campo de la genética han postulado la teoría de cambios epigenéticos asociados al ejercicio como posible mecanismo responsable de la obtención de estos beneficios.

Como parte del estudio llamado Cardiovascular Health Study del año 2014, se encontró que el elevar de manera sostenida el consumo energético de la actividad física en 500kcal o más por semana, resultó en la hipermetilación del gen de TNF, mientras que el gen de IL-10 fue significativamente hipometilado. Tomando en cuenta las propiedades pro-inflamatorias del TNF y las propiedades anti-inflamatorias de la IL-10, este hallazgo representaría un escenario favorable derivado del ejercicio.<sup>9</sup>

No obstante, los estudios alrededor de los cambios epigenéticos asociados al ejercicio, plantean aún importantes interrogantes, por ejemplo en cuanto a cuál debe ser la intensidad, duración y entrenamiento óptimos. De igual forma, se debe aclarar el mecanismo molecular exacto que regular estos cambios, por lo tanto son necesarios nuevos estudios que lleven a una mejor comprensión en este campo.

## Prescripción del ejercicio para inflamación

Durante las últimas dos décadas, el avance en la investigación ha hecho posible esclarecer importantes conceptos alrededor del ejercicio como terapia para el tratamiento de diversas enfermedades, hoy en día se puede prescribir el ejercicio como tratamiento para un gran número de patologías, incluso existe evidencia que sugiere que en casos específicos el ejercicio puede ser tan efectivo como el tratamiento médico.<sup>10</sup>



La mayoría de los estudios publicados han buscado determinar la capacidad del ejercicio aeróbico en reducir los marcadores de la inflamación, más son pocos los estudios que han examinado la influencia del ejercicio de resistencia sobre este parámetro.

Pareciese que el ejercicio de moderado a vigoroso es más propenso a estimular un incremento medible en el estado inflamatorio, al ser comparado con la actividad física leve. La dosis de ejercicio necesaria para mejorar el estado inflamatorio pareciese ser modesta, según Kohut et al<sup>11</sup>, tres sesiones semanales de 25-30 minutos de ejercicio aeróbico, entre el 65 y 80% de consumo máximo de oxígeno, durante 10 meses, demostraron reducciones agudas de PCR, IL-6 y TNF-alfa en una muestra de adultos (promedio 64 años) con sobrepeso sin otra patología asociada.

Basados en diversos estudios, se infiere que la intensidad del ejercicio es una consideración importante al evaluar el efecto del ejercicio en la inflamación. Es importante resaltar el hecho de que la mayoría de los estudios han encontrado que la asociación entre la dosis de ejercicio y el estado inflamatorio es independiente de la grasa corporal. Es decir, a pesar de que la pérdida de grasa corporal mejoraría el estado inflamatorio de los pacientes con sobrepeso, mucho del beneficio obtenido del ejercicio se debe al potencial antiinflamatorio de la contracción muscular.

## Conclusión

La inflamación como respuesta inmune ante lesión o daño tisular es indispensable para la supervivencia, sin embargo la persistencia de la inflamación sistémica, es un factor común en la fisiopatología de diversas enfermedades crónicas de alta prevalencia, lo que justifica la búsqueda de terapias que reduzcan la inflamación.

Investigaciones realizadas en las últimas dos décadas han contribuido enormemente a dilucidar de mejor manera los beneficios del ejercicio a un nivel molecular. Un concepto de reciente discusión es la prescripción del ejercicio como terapia anti-inflamatoria. Se ha demostrado la capacidad del músculo de comportarse como un órgano secretor al comunicarse con otros órganos mediante las mioquinas.

Entre las principales mioquinas podemos citar a la IL-6, la cual es secretada durante cada sesión de ejercicio desde el músculo hacia el torrente sanguíneo. Esta liberación inducida por la contracción muscular tiene como consecuencia la inhibición de la producción de TNF, además de un aumento en la producción del antagonista del receptor de IL-1a y la IL-10, produciendo un efecto antiinflamatorio.

Futuras investigaciones podrían encontrar una gran variedad de mioquinas que promuevan de manera indirecta el efecto antiinflamatorio del ejercicio. Es hacia esta dirección donde se debe profundizar aún más para lograr comprender exactamente el mecanismo molecular de la función secretora muscular y los beneficios que se podrían potenciar.

## Referencias

1. Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. & Aster, J. (2010). *Robins and Cotran: Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier.
2. Catoire, M. & Kersten, S. (2015). The search for exercise factors in humans. *FASEB Journal*, 1-14.
3. Lavie, C., Arena, R., Swift, D., Johannsen, N., Sui, X., Earnest, C., et al. (2015). Exercise and the Cardiovascular System. *Circulation Research*, 207-219.
4. Buresh, R. & Berg, K. (2014). Role of Exercise on Inflammation and Chronic Disease. *Strength and Conditioning Journal*, 87-93.



5. Benatti, F. & Pedersen, B. (2015). Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nature Reviews-Rheumatology*, 86-97.
6. Starkie, R., Ostrowski, S., Jauffred, S., Febbraio, M. & Pedersen, B. (2003). Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans 17. *FASEB*, 884-886.
7. Mathur, N. & Pedersen, B. (2008). Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators of Inflammation*, 1-6.
8. Nicklas, B. & Brinkley, T. (2009). Exercise Training as a Treatment for Chronic Inflammation in the Elderly. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 165-170.
9. Horsburgh, S., Robson, P., Adams, R. & Smith, C. (2015). Exercise and Inflammation- related Epigenetic Modifications: Focus on DNA Methylation. *Exercise Immunology Review*, 26-41.
10. Pedersen, B. & Saltin, B. (2006). Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 3-63.
11. Kohut, M., McCann, D., Russell, D., Kanopka, D., Cunnick, J., Franke, W., et al. (2006). Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors. *Brain, Behavior and Immunity*, 201-209.