



Actividad física, inmunidad y COVID-19

PUNTOS CLAVE

- No existe evidencia que determine la relación del ejercicio físico y alguna modificación de la enfermedad COVID-19.
- La actividad física puede incidir favorablemente en la disminución de la morbilidad y pronóstico de las enfermedades.
- Las personas que hacen actividad física moderada/intensa regularmente presentan menores niveles de biomarcadores inflamatorios que las que realizan actividad física leve o no la realizan.
- En personas que realizan ejercicio físico regular, este podría disminuir la gravedad de los síntomas y el número de días de enfermedad por episodio de infección respiratoria aguda.
- No hay suficiente información que relacione el ejercicio y la aparición, reducción de severidad de los episodios infecciosos, el número de días de síntomas y el riesgo general de infecciones.
- Se recomienda mantener actividad física regular, con duración moderada entre 30 a 60 minutos, 3 a 5 días por semana a una intensidad del 60% al 80% de la capacidad máxima. Esto debería garantizar las medidas de distanciamiento social y que los posibles beneficios de la actividad física no superen el riesgo de contagio de COVID-19.

ANTECEDENTES

La relación entre la respuesta inmunológica y la actividad física constituye un campo relativamente nuevo en la investigación. En torno al ejercicio físico las investigaciones han puesto énfasis en entender como este puede mitigar los efectos negativos del estrés, así como de algunas enfermedades biológicas y mentales¹. Los efectos agudos y crónicos de diversas cargas de actividad física en el sistema inmunitario y la inmunovigilancia contra patógenos son parte de la inmunología del ejercicio, que tiene implicaciones clínicas y de salud pública².

Se han encontrado beneficios inmunológicos y cardiovasculares, efectos antiinflamatorios en enfermedades crónicas y la posible reducción del riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior como consecuencia del entrenamiento regular^{2,3}. La relación entre actividad física y la función inmune incluso se ha estudiado en contextos de salud menos comunes como los periodos largos de encierro en los viajes espaciales. Se ha observado el desacondicionamiento fisiológico que este genera, sus efectos podrían compararse con el sedentarismo⁴.

A finales del año 2019 en China, se inició un brote de neumonía atípica que ocasionaba un síndrome agudo respiratorio severo, ante el cual se identificó al patógeno responsable, un coronavirus, al que se lo denominó SARS-Cov-2. Este patógeno produce alteración endotelial, una alta respuesta inflamatoria y daño multiorgánico, lo que hace que se la considere una infección multisistémica, más que solo una neumonía viral⁵.

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del COVID-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

Para la entrada celular este virus utiliza su proteína de superficie S (spike), se une al receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), presente principalmente en el tejido respiratorio, intestinal y renal⁶. Una vez interiorizado, se activan factores de regulación de interferón (INF) y nucleares, con ello se inicia la expresión de INF I y III, así como el reclutamiento de leucocitos. Además, se secretan citoquinas, destacándose la interleucina 6 (IL-6). El virus infecta además a las células dendríticas, se produce linfopenia y esto puede alterar la respuesta inmunológica, dando lugar a una inmunopatología⁷. El aumento de IL-6 y su unión al receptor IL-6R, activa un mecanismo inflamatorio severo hacia el tejido pulmonar. Este tejido expresa receptores de ACE2, lo que produce un incremento de la angiotensina II y provoca una respuesta inflamatoria generalizada, aumento de los niveles de dímero D y sugiriéndose que aumentaría el riesgo de trombosis y embolia.

Expertos han señalado que la actividad física tendría un efecto directo en el sistema inmune y por lo tanto sería importante para evitar infecciones virales como SARS-Cov-2, mitigar los efectos de su infección y/o derivados del confinamiento domiciliario por la pandemia⁸. Es preocupante que al menos 30% de los adultos y hasta 80% de los adolescentes no alcancen niveles de actividad física adecuados según las recomendaciones estándares generales⁹. Estas cifras de inactividad pueden verse aumentadas por el contexto actual y generar aumento de peso, mal control de enfermedades metabólicas, patología mental¹⁰.

Este novel coronavirus y otros emergentes causan patologías de elevada morbi-mortalidad y son más agresivas en población adulta mayor y con comorbilidades. La prevención de estas enfermedades tiene un papel fundamental, así como la investigación de medidas y adoptar todas las herramientas para que su pronóstico sea más benigno. El objetivo de esta investigación es revisar literatura existente en cuanto a la relación actividad física – inmunidad – infección SARS-CoV-2/ COVID 19.

PREGUNTA

¿Cómo mejora la respuesta inmunológica en pacientes con COVID-19, que realizan actividad física regularmente?

METODOLOGÍA

Durante los primeros días de junio se realizó una búsqueda de literatura científica, por especialistas independientes, en las siguientes bases de datos: Librería Cochrane, Cochrane Base de datos sistemática, MEDLINE mediante PubMed y ClinicalTrials.gov, TripDatabase y Epistemonikos. A través de la siguiente estrategia de búsqueda: ((((((("Athletes"[Mesh]) OR "Exercise"[Mesh]) OR ("Physical Fitness"[Mesh] OR "Walking"[Mesh]) OR "Sports"[Mesh]) OR "Athletic Performance"[Mesh]) AND (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR "COVID-19" [Supplementary Concept]) OR ("COVID-19")) OR ("COVID-2019")) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2")) OR ("2019-nCoV")) OR ("SARS-CoV-2")) OR ("2019nCoV")) OR ("Wuhan coronavirus")))) AND ("Immunity"[Mesh] OR "Immunity, Heterologous"[Mesh] OR "Immunity, Humoral"[Mesh] OR "Adaptive Immunity"[Mesh] OR "Immunity, Innate"[Mesh] OR "Immunity, Maternally-Acquired"[Mesh] OR "Immunity, Cellular"[Mesh] OR "Immunity, Active"[Mesh]))

Al no encontrar información disponible asociada al tema, los investigadores extendieron la búsqueda a evidencia indirecta relacionada con el tema, incluyendo los términos:

((((("Athletes"[Mesh]) OR ("Exercise"[Mesh])) OR ("Physical Fitness"[Mesh])) OR ("Walking"[Mesh])) OR ("Sports"[Mesh])) OR ("Athletic Performance"[Mesh])) AND (("Respiratory Tract Infections"[Mesh]) OR ("Immunity, Mucosal"[Mesh] OR "Immunity, Innate"[Mesh] OR "Immunity, Maternally-Acquired"[Mesh] OR "Immunity, Cellular"[Mesh] OR "Adaptive Immunity"[Mesh] OR "Immunity, Humoral"[Mesh] OR "Immunity"[Mesh]) OR "Immune System Phenomena"[Mesh]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreviews[Filter]))

RESULTADOS

Ejercicio, inmunidad y COVID-19:

No se encontró evidencia científica que informe respecto a la modulación del sistema inmunológico

y que tengan relación con algún resultado clínico o preclínico en la infección por SARS-CoV-2.

Ejercicio e inmunidad:

Un estudio que incluyó 98 maratonistas observó un incremento de marcadores séricos posterior a las competencias: citoquinas antiinflamatorias, antagonista del IL-6R, IL-8, IL-10, IL-1, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 β (MIP-1 β), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF). Este mismo estudio concluyó menores efectos derivados de la secreción de cortisol al ingerir carbohidratos previos a la carrera¹¹.

Otro estudio prospectivo en 32 mujeres adultas mayores observó el efecto de doce semanas de realizar ejercicio físico con tres intensidades diferentes (calistenia, caminata, actividad intensa); reportó que luego de 12 semanas de entrenamiento, el grupo de mayor intensidad mejoró el volumen máximo de oxígeno (VO₂máx: 21.4, DE= 1.2) en comparación al grupo de actividad menor (VO₂max: 18.8, DE=0.7, p < 0.01). Además, encontró valores superiores de linfocitos CD4+ y natural killer, aunque sus resultados no fueron significativos¹².

El estudio no aleatorizado denominado "HERITAGE Family"¹³ realizó un programa organizado de ejercicio de 20 semanas, en 652 participantes sanos y sedentarios la PCR se redujo significativamente luego de entrenamiento aeróbico (3 mg/L de su valor basal, p <0.001), independientemente de la existencia de cambios del peso corporal.

Un estudio en condiciones de confinamiento espacial durante 6 meses en 22 astronautas midió su fitness cardiorrespiratorio (FCR) y resistencia muscular (RM) en relación con la reactivación (RV) de citomegalovirus, virus Epstein-Barr o varicela zoster, encontraron que los que presentaban mejor FCR y RM tenían 29% y 39% menor riesgo de RV durante la misión, respectivamente. Las copias del ADN viral del EBV también fueron menores en los astronautas más aptos, lo cual indica que su capacidad de infectar a otros también se vio disminuida¹⁴.

Otros estudios relacionados con el ejercicio y la inmunidad se resumen a continuación:

Estudio	Población	Resultados principales
(Lowder, Padgett, & Woods, 2005) ¹⁵	55 ratones de 20 a 24 semanas	La actividad física moderada previa e incluso durante infecciones, como la influenza, podría mejorar las tasas de supervivencia y disminuir la morbilidad asociada a esta enfermedad.
(Kratz et al., 2002) ³	37 corredores de la Boston Athletic Association Marathon	Aumento del conteo de leucocitos, y la masa total de segmentados, linfocitos y basófilos.
(David C. Nieman et al., 2005) ¹⁶	60 ultramaratonistas de la Carrera de resistencia de Western States de 160 km	Elevación transitoria de citoquinas y marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva posterior a competencia, pero menor en comparación con los niveles crónicos y elevados que presenta la población sedentaria.
(Mackinnon, Chick, van As, & Tomasi, 1987) ¹⁷	8 ciclista masculinos, de 20 a 31 años en ergómetro durante 2 horas al 90% de su umbral anaeróbico.	Disminución transitoria postejercicio de IgA, IgM y de la actividad de células natural killer con aumento del conteo postejercicio. El ejercicio modula la reactividad del sistema inmune.
(Kelley & Kelley, 2006) ¹⁸	Metaanálisis de ensayos clínicos, intervención ejercicio aeróbico durante al menos 4 semanas en 323 mayores de 18 años.	No modificaciones de los niveles de PCR con el ejercicio aeróbico, si cambios en disminución de la composición corporal (-3.4%, IC95% -5.3 a -1.5 Kg) y aumento del estado físico (VO ₂ max: 3.3, IC95%: 1.5 a 5.1 ml/Kg/min.
(Goldhammer et al., 2005) ¹⁹	Estudio prospectivo de 28 pacientes de 57 a 71 años en rehabilitación cardíaca de 12 semanas.	Ejercicio aeróbico puede reducir los niveles de PCR, IL-1, IL6, INF-gamma y aumento de IL-10.

Ejercicio e infecciones respiratorias:

El mismo estudio prospectivo de Nieman, D. et al¹² reportó que las mujeres que hacían ejercicio de mayor intensidad presentaron una incidencia más baja de infecciones del trato respiratorio (chi²= 6,36, p= 0,042). Este estudio fue en una población específica, adultas mayores y el estudio tiene un seguimiento corto de 12 semanas, lo que resta su aplicabilidad. Otro estudio observacional que siguió durante 12 meses a 547 pacientes sanos, encontró 29% menor riesgo anual de infecciones respiratorias altas en los que realizaban actividad moderada o vigorosa en comparación con los sedentarios²⁰.

Una revisión de 11 ensayos clínicos, que incluyó 904 adultos encontró que el único resultado primario que mejoraba en las personas que realizaban ejercicio era el número de días de síntomas por episodio de infección respiratoria aguda (-1,1 día, IC95%: -1,7 a -0,5), catalogando como evidencia de calidad

moderada. No se puede concluir la asociación con la aparición, gravedad o duración de la enfermedad²¹.

Un resumen de evidencia²² respecto al ejercicio para prevenir infecciones respiratorias incluyó 4 revisiones sistemáticas (14 estudios primarios) con población sana heterogénea (sin enfermedades crónicas) que hacía actividad física de moderada intensidad vs sedentarios/placebo o elongación; señalan los siguientes resultados absolutos:

	Ejercicio moderado	No ejercicio moderado	Resultados relativos
Incidencia de infecciones del trato respiratorio	448 por mil personas	376 por mil personas	RR: 0,84 (IC95%: 0,65 a 1,10)
	Diferencia: 72 personas (IC95%: 45 a 157)		
Lesiones secundarias al ejercicio	Reportados en 1 estudio prospectivo		RR: 5,67 (IC95%: 0,29 a 108,91)

Otra revisión similar encontró que existen diferencias de la gravedad de los síntomas de las personas que realizan ejercicio y tienen ITR, en comparación a las que no realizan. Además, también redujo el número de días de síntomas durante la enfermedad. El estudio no encontró diferencia significativa en cuanto el número de episodios de ITR por persona por año, proporción de los que presentaron al menos un episodio ITR año, el número de días de síntomas por episodio de enfermedad, parámetros de laboratorio, calidad de vida, rentabilidad o lesiones relacionadas con el ejercicio²³.

Actividad física durante la pandemia

Las recomendaciones basadas en opiniones de expertos^{24,25} y del American College of Sports Medicine²⁶ sugieren las siguientes recomendaciones de actividad física durante la pandemia:

-Se recomienda mantener una actividad física regular, en un volumen moderado de 30 a 60 minutos, 3 a 5 días por semana a una intensidad del 60% al 80% de la capacidad máxima.

-Mantener las medidas de distanciamiento social.

-Que los posibles beneficios de la actividad física no superen el riesgo de contagio de COVID-19.

-**Pacientes con COVID-19:** Se recomienda suspender el ejercicio por posible aumento en los síntomas²⁷. Se puede retomar el ejercicio físico cuando los síntomas se resuelvan por completo y/o la energía vuelva a niveles normales. Se justifica retomar actividades de entrenamiento incrementando la intensidad a tolerancia.

-**Pacientes en cuarentena y/o distanciamiento social comunitario:** mantener la actividad física en espacios interiores. Utilizar el material que se tenga disponible para entrenar.

-Se recomienda, de ser posible, realizar actividades regulares, planificadas y controladas bajo la prescripción y supervisión de un médico deportólogo y un entrenador personal.

Las recomendaciones de expertos en cuanto a la actividad física e inmunidad provienen de información derivada de estudios preclínicos, revisiones narrativas y otros con alto riesgo de sesgo.

CONCLUSIONES

No se encontró evidencia científica que demuestre modificaciones inmunológicas determinadas por el ejercicio físico en los pacientes con infección por SARS-Cov-2.

Existen estudios preclínicos, de pequeño tamaño, poblaciones heterogéneas y con alto riesgo de sesgo como evidencia de la relación ejercicio físico – inmunidad/infecciones.

Cualquier aumento de actividad física puede incidir favorablemente en la disminución de la morbilidad y el pronóstico de varias enfermedades.

El ejercicio físico reduce las concentraciones de biomarcadores inflamatorios, esto podría mejorar el pronóstico en individuos con afecciones asociadas

con inflamación elevada como infecciones respiratorias y enfermedades sistémicas.

Existe evidencia moderada de que el ejercicio físico podría disminuir la gravedad de los síntomas y el número de días de enfermedad por episodio de infección respiratoria aguda.

No existe suficiente información que establezca que el realizar ejercicio físico regular reduce el riesgo general de infecciones.

Existe la necesidad de realizar investigaciones con mayor validez interna: aleatorizadas, con grupos control adecuados, con mediciones verificables y objetivas, además que aporten resultados de aplicación clínica (validez externa).

REFERENCIAS

1. Nieman DC. Clinical implications of exercise immunology. *J Sport Heal Sci*. 2012;1(1):12–17. doi:10.1016/j.jshs.2012.04.004

2. Guerrero-Villota J, Benavides E, Moreno-Correa S. Efectos de la actividad física sobre el sistema inmune del adulto mayor. *Salut Sci Spiritus*. 2020; 6(1):2463–1426. https://www.researchgate.net/profile/Sandra_Moreno7/publication/340515157_Efectos_de_la_actividad_fisica_sobre_el_sistema_inmune_del_adulto_mayor_Effects_of_physical_activity_on_the_immune_system_of_the_elderly/links/5e8e2f0c299bf13079863843/Efectos-de-la. Consultado junio 9, 2020.

3. Kratz A, Lewandrowski KB, Siegel AJ, et al. Effect of Marathon Running on Hematologic and Biochemical Laboratory Parameters, Including Cardiac Markers. *Am J Clin Pathol*. 2002; 118(6):856–863. doi:10.1309/14TY-2TDJ-1X0Y-1V6V

4. Macias B, Groppo E, Eastlack R, et al. Space Exercise and Earth Benefits. *Curr Pharm Biotechnol*. 2005;6(4):305–317. doi:10.2174/1389201054553653

5. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*. mayo 2020. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.009

6. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. enero 2020:2020.03.14.988345. doi:10.1101/2020.03.14.988345

7. Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. abril 2020. doi:10.1093/cid/ciaa449

8. Simpson R. Exercise, Immunity and the COVID-19 Pandemic. Blog detail of American College of Sports Medicine. <https://www.acsm.org/blog-detail/acsm-blog/2020/03/30/exercise-immunity-covid-19-pandemic>. Published 2020. Consultado junio 16, 2020.

9. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012;380(9838):247–257. doi:10.1016/S0140-6736(12)60646-1

10. Lippi G, Henry BM, Bovo C, Sanchis-Gomar F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 2020;7(2):85–90. doi:10.1515/dx-2020-0041

11. Nieman DC, Henson DA, Smith LL, et al. Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol*. 2001;91(1):109–114. doi:10.1152/jappl.2001.91.1.109

12. Nieman D, Henson D, Gusewitch G, et al. Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sport Exerc*. 1993;25(7):823–831. doi:10.1249/00005768-199307000-00011

13. Lakka TA, Lakka H-M, Rankinen T, et al. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study. *Eur Heart J*. 2005;26(19):2018–2025. doi:10.1093/eurheartj/ehi394

14. Agha NH, Mehta SK, Rooney B V., et al. Exercise as a countermeasure for latent viral reactivation during long duration space flight. *FASEB J*. 2020;34(2):2869–2881. doi:10.1096/fj.201902327R

15. Lowder T, Padgett DA, Woods JA. Moderate exercise protects mice from death due to influenza virus. *Brain Behav Immun*. 2005; 19(5):377–380. doi:10.1016/j.bbi.2005.04.002

16. Nieman DC, Dumke CL, Henson DA, McAnulty SR, Gross SJ, Lind RH. Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race. *Brain Behav Immun*. 2005; 19(5):398–403. doi:10.1016/j.bbi.2005.03.008

17. Mackinnon LT, Chick TW, van As A, Tomasi TB. The Effect of Exercise on Secretory and Natural Immunity. En: ; 1987:869–876. doi:10.1007/978-1-4684-5344-7_102

18. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on C-reactive protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2006;55(11):1500–1507. doi:10.1016/j.metabol.2006.06.021

19. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol*. 2005;100(1):93–99. doi:10.1016/j.ijcard.2004.08.073

20. Matthews CE, Ockene IS, Freedson PS, Rosal MC, Merriam PA, Hebert JR. Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. *Med Sci Sport Exerc*. 2002;34(8):1242–1248. doi:10.1097/00005768-200208000-00003

21. Grande AJ, Keogh J, Hoffmann TC, Beller EM, Del Mar CB. Exercise versus no exercise for the occurrence, severity and duration of acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. junio 2015. doi:10.1002/14651858.CD010596.pub2

22. Rocco M, Bravo-Soto G, Ortigoza A. Is the exercise effective for the prevention of upper respiratory tract infections? *Medwave*. 2018;18(04):e7225–e7225. doi:10.5867/medwave.2018.04.7225

23. Grande AJ, Keogh J, Silva V, Scott AM. Exercise versus no exercise for the occurrence, severity, and duration of acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. abril 2020. doi:10.1002/14651858.CD010596.pub3

24. Toresdahl BG, Asif IM. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Considerations for the Competitive Athlete. *Sport Heal A Multidiscip Approach*. 2020;12(3):221–224. doi:10.1177/1941738120918876

25. Schwendinger F, Pocecco E. Counteracting Physical Inactivity during the COVID-19 Pandemic: Evidence-Based Recommendations for Home-Based Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3909. doi:10.3390/ijerph17113909

26. American College of Sports Medicine (ACSM). Staying Physically Active During the COVID-19 Pandemic. Featured Resources. <https://www.acsm.org/read-research/newsroom/news-releases/news-detail/2020/03/16/staying-physically-active-during-covid-19-pandemic>. Published 2020. Consultado junio 16, 2020.

27. Loy BD, O'Connor PJ, Dishman RK. Effect of Acute Exercise on Fatigue in People with ME/CFS/SEID. *Med Sci Sport Exerc*. 2016; 48(10):2003–2012. doi:10.1249/MSS.0000000000000990

ELABORACIÓN

Dra. Lucía Astudillo Vallejo, Especialista en Medicina del Deporte. Dra. Andrea Flores Almeida, Especialista en Medicina del Deporte. Dra. Daniela Guevara Sánchez, Especialista en Medicina del Deporte y Medicina Familiar. Dr. Celio Romero Jiménez, Especialista en Medicina del Deporte. Dr. Luis Sevilla Freile, Especialista en Medicina del Deporte. Dr. Oscar Concha Zambrano, Coordinador del Posgrado de Medicina del Deporte PUCE. Dr. Felipe Moreno-Piedrahita Hernández, Especialista en Medicina Familiar y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

REVISIÓN

Dra. Ruth Jimbo, Especialista en Medicina Familiar y Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de la Salud. Dr. Julio Salazar, Especialista en Medicina Familiar.

CONTACTO

Dra. Lucía Astudillo Vallejo
lucia.astudillo@msp.gob.ec
593994541421