



universidad  
de león



TRABAJO DE FIN DE GRADO EN CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEL  
DEPORTE

Curso Académico 2014/2015

INFLAMACIÓN MUSCULAR: ETIOLOGÍA, TRATAMIENTOS,  
PREVENCIÓN Y POBLACIONES SUSCEPTIBLES

Muscle Inflammation: Etiology, Treatment, Prevention and  
Susceptible Population

Autor/a: Jaime Viña Fernández

Tutor/a: Ana Isabel Álvarez de Felipe

Fecha: 8 de julio de 2015

VºBº TUTOR/A: Ana Isabel Álvarez de Felipe

VºBº AUTOR/A: Jaime Viña



## ÍNDICE

1. Resumen/ Abstract .....	1
2. Introducción .....	2
3. Objetivos y Metodología .....	3
4. Resultados .....	4
4.1 Etiología y factores desencadenantes de la inflamación muscular .....	4
4.1.1 Las prostaglandinas en la inflamación muscular .....	7
4.1.2 Mioquinas e inflamación muscular.....	8
4.1.3 Inflamación y respuesta inmune.....	9
4.2 Estrés oxidativo y respuesta antioxidante en la inflamación muscular.....	10
4.2.1 Fuentes de ROS en el músculo.....	11
4.3 Estrógenos e inflamación muscular.....	12
4.4 Antiinflamatorios .....	14
4.4.1 NSAID y la recuperación funcional del músculo .....	15
4.5 Prevención: polifenoles y vitaminas.....	17
4.6 Utilización de células madre en la reparación muscular.....	19
4.7 Inflamación y poblaciones especialmente susceptibles.....	21
4.7.1 Personas obesas y ancianas .....	21
4.7.2 Deportistas e inflamación muscular .....	22
4.8 Tratamientos locales: crioterapia, RICE, masajes, vibración, ultrasonidos, fisioterapia.	24
5. Conclusiones .....	28
6. Bibliografía .....	29
7. Anexos.....	37



## 1. RESUMEN

La inflamación muscular es la reacción inmediata o retardada de los músculos del cuerpo ante determinados factores que afectan y alteran la homeostasis. Se puede producir como respuesta a algún tipo de lesión muscular, o al ejercicio físico. En la inflamación muscular, es fundamental destacar el papel de un grupo de proteínas llamadas citoquinas que regulan los procesos inflamatorios e inmunológicos implicados en la reparación del tejido dañado. Las adipocinas están entre las citoquinas relacionadas con la obesidad que promueven la inflamación muscular y la IL-6 provoca una reducción del rendimiento físico con la edad. El uso de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) permite reducir dicha inflamación durante los primeros días después de que esta aparezca. La administración de inmunomoduladores previene y aminora la inflamación muscular. Otras formas de tratar la inflamación muscular podrían ser el uso de estrógenos o la suplementación por medio de polifenoles, antioxidantes, que pueden beneficiar el rendimiento. Las células madre presentes en los tejidos lesionados, tienen capacidad regenerativa. Por último, hay que destacar el papel de tratamientos locales: crioterapia, RICE, masajes, vibración, ultrasonidos, y la fisioterapia, que han demostrado su utilidad para la reducción de la inflamación muscular, en especial el uso del RICE.

Palabras clave: inflamación muscular, causas, tratamientos, ejercicio físico, aparición, diagnóstico

## 1. ABSTRACT

Muscle inflammation is the immediate or delayed reaction of the body's muscles to certain factors that affect and alter the homeostasis. It can be produced in response to some form of muscle damage, or to exercise. This muscle inflammation is essential to emphasize the role of a group of proteins called cytokines that regulate the inflammatory and immune processes involved in repairing damaged tissue. The use of NSAIDs reduce the inflammation in the first days after it appears. The administration of immunomodulators prevent and reduce the muscle soreness. Other ways to treat muscle inflammation could be the use of estrogen or the polyphenols supplementation, antioxidants that can benefit the performance. Stem cells in the injured tissues have regenerative capacity. Finally, we should mention the role of local treatments: cryotherapy, RICE, massage, vibration, ultrasound and physiotherapy, which have proved useful for reducing muscle inflammation, especially the use of RICE.

Keywords: muscle inflammation, causes, treatments, exercise, appearance, diagnosis



## 2. INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista general se puede considerar la inflamación como una respuesta de carácter protector cuyo objetivo último es liberar al organismo de la causa inicial de lesión tisular (infección, isquemia, etc.). En esta respuesta están involucrados los vasos sanguíneos, factores humorales y celulares.

Las fases del proceso inflamatorio contemplan, por un lado, la inflamación aguda de evolución breve y duración corta y caracterizada por la existencia de modificaciones vasculares y por la migración de leucocitos (neutrófilos). Y por otro lado, la inflamación crónica, de mayor duración que la anterior, y que destaca por la presencia de linfocitos y macrófagos así como por la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conjuntivo.

Se consideran que son mediadores del dolor inflamatorio: las prostaglandinas, las cininas, las citoquinas, la serotonina, el ATP y los hidrogeniones ( $H^+$ ). De forma concreta, respecto a las prostaglandinas, su síntesis produce un aumento de la inflamación y se encargan a nivel periférico de sensibilizar la vía nociceptiva a la acción de otros mediadores, como las quininas, encargadas de disminuir el umbral de respuesta de los nociceptores y a los neurotransmisores excitatorios. En segundo lugar están las cininas, cuya producción aumenta durante el proceso inflamatorio provocando dolor e hiperalgesia a través de los receptores B2 (inflamación aguda) y B1 (inflamación crónica).

Respecto a las citoquinas ( $IL1\alpha$ ,  $IL-6$ ,  $TNF\beta$ ), estos mediadores inflamatorios son sintetizados por los macrófagos en el lugar de la inflamación sensibilizando la vía nociceptiva, en un primer momento mediante la fosforilación de proteínas, y en un segundo momento, a través de la inducción de genes que codifican para enzimas o receptores proinflamatorios. Por último, la serotonina, el ATP y los hidrogeniones ( $H^+$ ), se caracterizan por provocar dolor de forma directa al estimular receptores específicos de los nociceptores, en la membrana plasmática.

En el contexto de la biología molecular, se ha considerado que la magnitud y duración de una respuesta inflamatoria era controlada principalmente por la regulación transcripcional de la respuesta anti-inflamatoria junto con la represión de la actividad de los genes proinflamatorios. En la actualidad, se ha descubierto que un importante mecanismo de control inflamatorio puede ser la eliminación del ARNm que codifica a los mediadores inflamatorios (Beiter et al., 2015).



### 3. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica se ha realizado con la intención de obtener información y conocer en mayor medida el proceso inflamatorio profundizando en distintos aspectos, desde las causas que lo provocan a nivel celular, hasta los tratamientos locales en el propio músculo y que permiten aminorar el dolor.

De forma concreta los objetivos de esta revisión han sido el abordaje de los siguientes procesos relacionados con la inflamación:

- 1) Etiología y factores desencadenantes de la inflamación muscular.
- 2) Estrés oxidativo y respuesta antioxidante en la inflamación.
- 3) Estrógenos e inflamación muscular.
- 4) Antiinflamatorios.
- 5) Prevención: Alimentos y vitaminas
- 6) Tratamiento mediante la utilización de células madre.
- 7) Poblaciones especialmente susceptibles: personas obesas, ancianos y deportistas.
- 8) Tratamientos locales

Para ello se ha realizado una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos electrónicas, en especial Pubmed, y bibliográficas desde Noviembre de 2014 hasta Mayo del año 2015. De forma general esta revisión se ha llevado a cabo mediante la búsqueda de artículos de interés por medio del uso de palabras clave, así como la búsqueda de artículos originales citados en algunas investigaciones.

Se descargaron los textos completos de aquellos artículos que pudiesen ser potencialmente útiles en el estudio y se analizaron bajo los criterios de inclusión y selección.

Algunas de las palabras utilizadas en la búsqueda han sido:

Muscle, inflammation, skeletal muscle, exercise, gender differences, eccentric exercise, athletes, elderly people, role of PGC-1 $\alpha$ , effects of warm-up, vibrations, massage

Ejemplo de búsqueda: effects of warm-up + muscle + inflammation + eccentric exercise + elderly people

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Etiología y factores desencadenantes de la inflamación muscular

La inflamación muscular se podría definir, según Beiter et al. (2015) como la reacción inmediata o retardada de los músculos ante determinados factores que afectan y alteran la homeostasis, es decir, el estado de equilibrio del organismo.

Respecto a los tipos de inflamación muscular, en el caso del entrenamiento existen dos tipos (Córdoba, 2010):

- Inmediatamente después del entrenamiento: En este caso, la prostaglandina E2 (PGE2) causa la sensación de dolor y los leucotrienos aumentan la permeabilidad vascular y atraen neutrófilos al sitio del daño.
- 1-2 días post- entrenamiento. En este caso, tras ejercicios con componente excéntrico. Es una inflamación que se deriva del daño muscular acumulado (DOMS).

En situación de ejercicio, la inflamación muscular puede tener diferentes causas: esfuerzo excesivo, tirón súbito, golpes fuertes, tensión prolongada, accidentes en la práctica deportiva. Pero además, como se demostrará a lo largo de esta revisión, pueden ser otros muchos factores tales como una alimentación inadecuada, una secreción hormonal deficiente o un ejercicio físico no controlado, causas de la inflamación muscular.

Por otra parte, la inflamación se puede producir como respuesta a algún tipo de lesión muscular. Huard & Prisk (2003), señalan que la curación de las lesiones musculares presenta una serie de fases incluyendo: degeneración, inflamación, regeneración y fibrosis (Fig. 1).

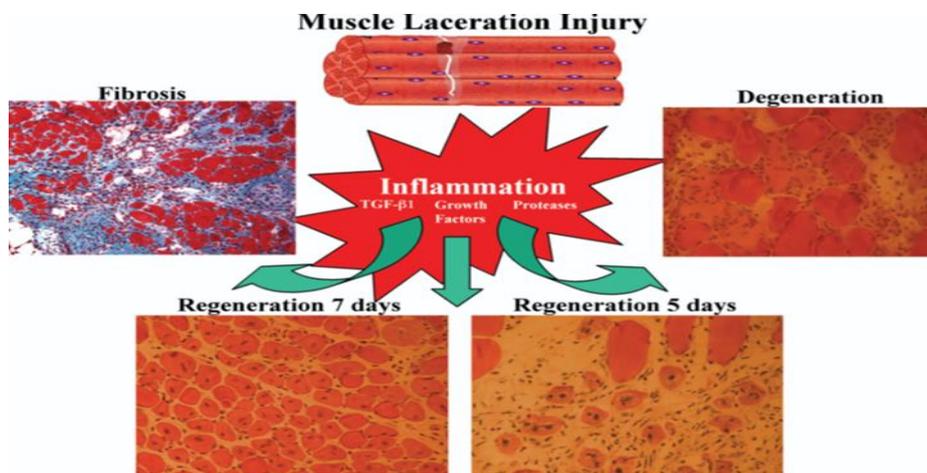


Figura 1. La curación del músculo lesionado incluye las siguientes fases: degeneración, inflamación, regeneración y fibrosis. Fuente: Huard & Prisk (2003).

Según Almqvist et al. (2012), las lesiones musculares esqueléticas son las lesiones deportivas más comunes y constituyen un desafío en la atención primaria y medicina deportiva. Los atletas sufren lesiones musculares por múltiples causas incluyendo trauma directo (por ejemplo, laceraciones, torceduras y contusiones) y lesiones indirectas (relacionadas con la isquemia y disfunciones neurológicas). Se ha observado que el proceso de regeneración es similar en la mayoría de tipos de lesiones musculares. Sin embargo, la recuperación completa de la lesión se ve comprometida debido al desarrollo de la fibrosis en la segunda semana después de la lesión. El tejido cicatricial formado, siempre es mecánicamente inferior y por lo tanto mucho menos capaz de realizar las funciones de una fibra muscular normal, siendo también más susceptible a una nueva lesión (Menetrey et al. 2000). Así, según Jarvinen et al. (2005), para minimizar la discapacidad y mejorar la recuperación funcional completa después de las lesiones del músculo esquelético, el tratamiento conservador actual incluye la limitación de la hemorragia con la compresión, elevación y enfriamiento local, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), y terapia física. Esto es utilizado, según el mismo autor, para todo tipo de deportistas que buscan acelerar su vuelta a la competición después de haber sufrido una lesión.

Según Huard & Prisk (2003), la inflamación muscular después de lesión resulta en la liberación de factores de crecimiento, citoquinas, radicales libres, y otros mediadores creando un microambiente que se superpone con todas las fases de curación. La degeneración muscular implica una marcada necrosis de las miofibras y el principio de la infiltración de células inflamatorias. La regeneración del músculo está marcada por la presencia de miofibras centronucleares.

En este contexto, la inflamación, como **respuesta temprana a la lesión** del tejido muscular e implica la coordinación entre el sistema inmune y el tejido lesionado. Esta fase es, quizás, la fase menos clara de ver, ya que sus procesos se solapan con todas las demás fases de lesión muscular y la reparación (Fig. 1). Se sabe que en el primer día después de la lesión muscular, los vasos sanguíneos de menor diámetro, junto con células sanguíneas tales como: neutrófilos, macrófagos activados, y linfocitos T se infiltran en el hematoma entre las miofibras rotas (Fielding, Manfredi, Ding, Fiatarone, Evans & Cannon, 1993; Tidball, 1995; Frenette, Cai & Tidball, 2000;



MacIntyre, Reid, Lyster & McKenzie, 2000). Los neutrófilos invasores son seguidos por diferentes poblaciones de macrófagos. Algunos macrófagos se cree que están involucrados principalmente en la fagocitosis y eliminación de restos celulares, aunque también pueden participar con los neutrófilos en la génesis del daño tisular inespecífico asociado a la presencia de las enzimas proteolíticas (Lapointe, Frenette & Cote, 2002). Al igual que los neutrófilos, estos macrófagos activados liberan citoquinas proinflamatorias, prostanoïdes, colagenasas, y muchos compuestos potencialmente citotóxicos tales como peroxinitrito, que pueden conducir a una mayor degeneración muscular y al desacoplamiento del proceso excitación-contracción fuera de la zona de lesión (Witko- Sarsat, Rieu, Descamps-Latscha, Lesavre & Halbwachs-Mecarelli, 2000). La activación de los macrófagos, además de estar implicada en los procesos de fagocitosis, también participa en la liberación temprana de citoquinas y factores de crecimiento necesarios para el proceso de regeneración.

Además de la respuesta de las células inflamatorias, las células miogénicas son capaces de secretar factores de crecimiento, citoquinas y prostanoïdes, que afectan el microambiente regenerativo y contribuyen a la sintomatología de las lesiones musculares. Varios factores de crecimiento liberados durante la fase inflamatoria intervienen en los procesos de regeneración, desempeñando papeles tanto en la fase de regeneración muscular como en el desarrollo de fibrosis muscular después de lesiones graves (Huard & Fu, 2002). Alterar el proceso inflamatorio puede tener efectos tanto beneficiosos como perjudiciales. La limitación de la inflamación puede reducir los daños, la degeneración muscular excesiva y la formación de cicatrices, pero conlleva la reducción y la menor disponibilidad de factores de crecimiento, citoquinas, y prostaglandinas y de esta forma, se inhibiría la señalización que promueve el proceso de regeneración.

Boden (2006), afirma que un grupo de proteínas conocidas colectivamente como citoquinas regulan los procesos inflamatorios e inmunológicos implicados en la reparación del tejido dañado. Las citoquinas proinflamatorias se pueden secretar a nivel local en el músculo lesionado por una variedad de células, incluyendo neutrófilos, macrófagos activados, fibroblastos, células endoteliales y células musculares dañadas. Esta respuesta inflamatoria compleja se desarrolla rápidamente y cesa tras una o dos semanas, cuando en el área lesionada se ha eliminado todo el tejido dañado (Kruger et al. 2008). La contribución relativa de los distintos tipos de células presentes en el músculo para este proceso es poco clara y compleja de estudiar, ya que la mayoría de las citoquinas proceden de más de un tipo de célula y sus funciones implican varios



pasos interrelacionados (Kruger, Myburgh, Smith & Smith, 2008). Se acepta generalmente que los neutrófilos juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria temprana en la lesión por contusión, interviniendo también en el reclutamiento de macrófagos circulantes hacia el lugar de la lesión a través de la secreción de factores quimiotácticos (como IL-1 e IL-8). Sin embargo, el aumento en el número de macrófagos visto en el tejido muscular dañado a los 2 días de la lesión, coincide con la disminución en el número de neutrófilos. Esto sugiere que los macrófagos pueden desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria iniciada por las células dañadas y los neutrófilos, en un momento en que dichos neutrófilos empiezan a desaparecer del tejido dañado.

El proceso de inflamación, asociado a la lesión, como una respuesta necesaria ante cualquier estímulo nocivo y que pueda suponer una amenaza para las condiciones vitales, tiene lugar en cinco etapas (Hung, Chen & Hsu, 2004).

1. Las lesiones causan la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, la serotonina, la braquidina (BK), las leucocininas, las linfocininas y las prostaglandinas (PG).
2. Vasodilatación.
3. Incremento en la permeabilidad y en la extravasación vascular.
4. Migración y quimiotaxis linfocitaria.
5. Proliferación del tejido conectivo

Las PG inducen la inflamación y la liberación de BK, que a su vez producen una reacción química con la histamina, reduciendo de esta manera la PG en el área inflamada, lo cual resulta beneficioso. Los NSAID (agentes antiinflamatorios no esteroideos) reducen la inflamación y la tumefacción disminuyendo la síntesis de PG a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Los NSAID pueden ser utilizados como una forma de tratamiento a corto plazo de lesiones musculares provocadas por el ejercicio.

#### 4.1.1 Las prostaglandinas en la inflamación muscular

El músculo esquelético puede producir PGE1, PGE2, PGF2 $\alpha$ , y otras prostaglandinas tanto *in situ* como *in vitro*. En particular, se ha demostrado que las concentraciones de PGE2 pueden aumentar en el músculo lesionado o con dolor. Además, la regeneración de miofibras presenta una mayor actividad de la fosfolipasa, enzima implicada en su síntesis, y, una mayor liberación de PGE2 (Huard & Prisk, 2003).



La PGE2 parece tener múltiples funciones en el proceso inflamatorio del músculo, incluyendo la quimiotaxis de las células inflamatorias, la estimulación de citoquinas proinflamatorias, la inducción de la actividad óxido nítrico sintasa, y la vasodilatación con aumento de la permeabilidad vascular. Muchos mediadores inflamatorios (IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , y otros) son capaces de aumentar la producción de PGE2 en distintos tipos de células.

Existen cada vez más evidencias experimentales que apoyan que una respuesta inflamatoria de corta duración, iniciada o promovida por el propio músculo en ejercicio, es necesaria para iniciar su adaptación al ejercicio (Beiter et al., 2015). Por el contrario, tanto la inflamación sistémica crónica como las alteraciones metabólicas derivadas, van a tener un fuerte impacto negativo en la homeostasis del músculo esquelético, lo que resulta en una actividad proteolítica desequilibrada y un deterioro de la capacidad regenerativa. El ejercicio agudo provoca un estado proinflamatorio transitorio que afecta la homeostasis de todo el cuerpo y la demanda de energía se dirige específicamente a los circuitos inflamatorios locales, en el microambiente del músculo esquelético. Parece que una respuesta inflamatoria bien controlada es importante para los procesos de adaptación y de restauración posteriores, incluyendo la activación de las células satélite.

#### 4.1.2 Mioquinas e inflamación muscular

El reciente descubrimiento de "mioquinas", citoquinas producidas y secretadas por el músculo esquelético, análogas a las "adipoquinas" procedentes de tejido graso, arroja luz sobre esta asociación bivalente entre el **ejercicio y la inflamación**. La primera mioquina en ser descrita fue la interleucina-6 (IL-6); factores similares sintetizados y secretados por las fibras musculares incluyen IL-8 e IL-15. Además de estas citoquinas derivadas de músculo, se han descrito aumentos de IL-1 antagonista del receptor (IL-1 $\alpha$ ), IL-10 y TNF $\alpha$  en la circulación, después del ejercicio. Sin embargo, la elevación sistémica de TNF $\alpha$  tiene lugar en la actividad física de intensidad muy elevada y por lo tanto podría ser responsable del estado inflamatorio elevado sobre el ejercicio intenso y prolongado.

Una vez liberadas de forma transitoria en el torrente sanguíneo, las mioquinas median algunos de los efectos sistémicos beneficiosos del ejercicio en el tejido no muscular, como el incremento de la producción de glucosa hepática a través de IL-6. Algunas de estas citoquinas son claramente proinflamatorias (IL-1, TNF $\alpha$ ) o antiinflamatorias (IL-10, IL-1RA).



La elevación crónica de los niveles de suero de IL-6 tiene un valor predictivo para la obesidad y la diabetes tipo 2. Además, los niveles sistémicos de IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 y  $TNF\alpha$ , elevados de forma crónica, se han relacionado con el desarrollo de muchas enfermedades asociadas con la inflamación, incluyendo el cáncer y otras enfermedades ligadas a la edad, tales como sarcopenia, la neurodegeneración y la depresión. Finalmente, la elevación crónica de la IL-6 y  $TNF\alpha$  resulta en la atrofia del músculo esquelético y en la inhibición de la regeneración muscular respectivamente. Las fluctuaciones transitorias de las mioquinas posteriores a la actividad física, podrían contribuir en los efectos beneficiosos del ejercicio sobre otros órganos además de sobre los músculos de una manera similar a las hormonas, mientras que la elevación crónica de muchos de estos mismos compuestos puede ser proinflamatoria y perjudicial. Obviamente, entonces, el aumento de la IL-6 y otras citoquinas secretadas por el músculo en el ejercicio y su posterior retorno a los niveles basales deben ser regulados estrictamente.

En la inflamación muscular tras la **realización de ejercicio físico**, algunos estudios como el de Pedersen, Steensberg & Schjerling (2001) han confirmado grandes cambios en los leucocitos circulantes con el ejercicio físico. Estas observaciones, junto con la aparición de sustancias relacionadas con la inflamación en la sangre y el músculo como son: la proteína C, CK, IL-6 y IL-1, el edema muscular y la sensación dolor muscular tardío (DOMS) llevaron a la conclusión de que el ejercicio físico provoca inflamación muscular, especialmente si dicho ejercicio es extenuante y/o involucra contracciones excéntricas. Cuando el ejercicio físico se practica con regularidad y cargas moderadas mediante un programa de entrenamiento, tanto el daño como la inflamación muscular disminuyen (Serrano Corro, 2009). En el Anexo (Tabla 1) se recogen los mediadores musculares que pueden aparecer en la inflamación inducida por el ejercicio y el entrenamiento físico Malm (2001).

#### 4.1.3 Inflamación y respuesta inmune

Respecto a la relación de la inflamación con la respuesta inmune, la intensidad de la respuesta inflamatoria local es proporcional al daño muscular provocado por el ejercicio, las cargas excesivas con componente excéntrico que provocan daño muscular, elevan la intensidad de la inflamación hasta un grado en el que se pueden tener repercusiones sistémicas en el organismo del deportista. Esta afección sistémica se traduce en forma de respuesta de fase aguda a la inflamación, que cuando es intensa y mantenida a lo largo del tiempo, altera la capacidad inmune del deportista y



puede conducir a situaciones de inmunosupresión, aumentando la susceptibilidad a infecciones y poniendo en riesgo su salud (Wiereszen, 2005). En este sentido la potenciación de la respuesta inmune que se puede lograr mediante la administración de inmunomoduladores, además de reforzar el sistema inmune del deportista puede prevenir o aminorar la inflamación muscular.

El AM3 (glicofosfopeptical) es un fármaco inmunomodulador que es capaz, por un lado de reducir y normalizar la concentración sérica de enzimas musculares en el deporte realizado de forma intensa y prolongada; y por otro lado de estimular macrófagos y células NK evitando infecciones en deportistas de alto nivel. El uso de estos inmunomoduladores en la prevención de los desajustes inmunológicos y en la prevención de daño tisular asociado a la práctica deportiva intensa puede ser de gran utilidad, por tanto, estos fármacos podrían reducir las alteraciones metabólicas, inmunológicas y musculares asociadas al ejercicio intenso y motivado (Córdova, 2010). La glutamina en este mismo contexto, promueve el crecimiento muscular y disminuye la inmunodepresión inducida por el ejercicio.

Handschin & Spiegelman (2008) señalan que la actividad física, la inflamación y la inmunidad están estrechamente vinculadas de una manera interesante y compleja. El ejercicio regular y moderado reduce la inflamación sistémica. Los mediadores de este efecto beneficioso del ejercicio no se conocen con exactitud, sin embargo, se han identificado varios de estos mecanismos. En primer lugar, el ejercicio aumenta la liberación de epinefrina, cortisol, hormona del crecimiento, prolactina y otros factores que tienen efectos inmunomoduladores. Así mismo el ejercicio provoca la disminución de la expresión del receptor Toll-like implicado en la respuesta de los monocitos en procesos inflamatorios. En contraste con la reducción de la inflamación crónica por el ejercicio moderado y regular, el entrenamiento de alta intensidad conduce a un aumento de la inflamación sistémica y al riesgo elevado de infección. Se ha demostrado que tras este tipo de ejercicio, los atletas exhiben una inmunodepresión inducida por el ejercicio transitorio.

#### ***4.2 Estrés oxidativo y respuesta antioxidante en la inflamación muscular***

Según Eckl & Steinbacher (2015), está bien establecido que las contracciones musculares durante el ejercicio permiten elevar los niveles de las especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) en el músculo esquelético. Estas moléculas altamente reactivas tienen muchos efectos negativos, tales como una reducción de la generación de la fuerza y el aumento de la atrofia muscular. Desde el descubrimiento del estrés

oxidativo inducido por el ejercicio hace varias décadas, se han acumulado pruebas de que ROS producido durante el ejercicio también puede tener efectos positivos por influir en los procesos celulares que conducen al aumento de la expresión de antioxidantes. Estas enzimas son particularmente elevadas en el ejercicio muscular de carácter regular para contrarrestar los efectos negativos de ROS mediante la neutralización de los radicales libres. Además, los ROS también parecen estar implicados en la adaptación del fenotipo muscular, inducida por el ejercicio.

#### 4.2.1 Fuentes de ROS en el músculo

Se ha demostrado que la actividad muscular conduce a un fuerte aumento de la producción de ROS (Powers & Jackson, 2008). Sin embargo, existe un gran debate sobre el origen y las consecuencias de los ROS. En las células musculares se han identificado distintas fuentes de ROS propensas a activarse por diferentes estímulos. Entre ellas se encuentran las actividades enzimáticas mitocondriales: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida (NADPH) oxidasas de nicotinamida (NOXS), fosfolipasa A2 (PLA2), xantina oxidasa (XO) y lipoxigenasas (Fig. 2). Además de estas fuentes intracelulares, los ROS pueden producirse a partir de fuentes no musculares. El ejercicio extenuante puede provocar lesiones musculares, que a su vez conducen a la activación de los neutrófilos y macrófagos a través de interferón- (IFN), interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ). Estas células inmunes producen grandes cantidades de ROS (estallido oxidativo), que es un componente central de mecanismo de defensa de los neutrófilos. Además, el aumento inducido por ejercicio de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) también juega un papel importante en la generación de ROS, así como ROS derivado de endotelio vascular (Gomes, Silva & de Oliveira, 2012).

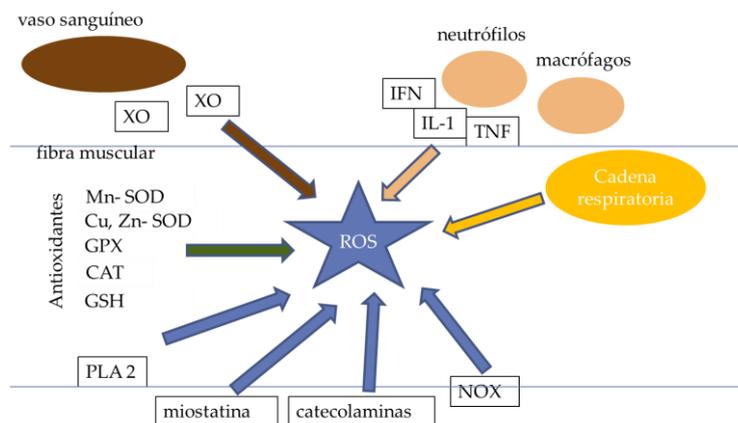


Figura 2. Especies reactivas de oxígeno (ROS) y antioxidantes endógenos en las fibras del músculo esquelético. Fuente: Gomes, Silva & de Oliveira ( 2012).



Brown, Child, Day, Roper & Saxton (1999), fueron los primeros que llevaron a cabo un estudio muy completo para investigar los efectos de la inflamación muscular crónica y la situación antioxidante asociados a la lesión muscular después del ejercicio excéntrico. Ocho sujetos realizaron cada uno 70 acciones musculares excéntricas máximas y voluntarias en un dinamómetro isocinético, utilizando los extensores de la rodilla de una sola pierna. Se recogieron muestras de sangre 5 y 3 días antes del ejercicio, inmediatamente antes del ejercicio, y tras ejercicio, los días 3, 4, 5, 6, 7, 10 y 12. Se realizaron biopsias musculares por punción del vasto externo en seis sujetos, una semana antes del ejercicio, y otra vez en los días 4 y 7 después del ejercicio. Las concentraciones de malondialdehído en el plasma y el músculo se utilizaron como marcadores de la peroxidación lipídica. Se analizó la actividad de la creatin-quinasa (CK) y la capacidad antioxidante total en suero. En los resultados obtenidos en el suero no se detectaron cambios en la capacidad antioxidante total. Después del ejercicio el valor de CK fue elevado. A pesar de la evidencia de inflamación en este estudio, el estado antioxidante del músculo no se vio comprometido, y los niveles de malondialdehído en el músculo y plasma no se alteraron. Por lo tanto, este estudio no proporciona ninguna evidencia de que la inflamación muscular crónica comprometa el estado antioxidante o que aumente la peroxidación lipídica, aunque sí se concluye que la respuesta muscular inflamatoria se puede llevar a cabo aunque esté aumentada la capacidad antioxidante. En este sentido, no todos los estudios apoyan la idea de que la suplementación con antioxidantes disminuye las respuestas de las citoquinas sistémicas en el ejercicio excéntrico. Las posibles razones de esta variación en los resultados experimentales incluyen diferencias en la dosis y la actividad biológica de los antioxidantes individuales. La administración de antioxidantes, como la vitamina E, no siempre atenúa la inflamación muscular, y la respuesta también depende de las defensas antioxidantes endógenas de los participantes en los estudios ya que pueden afectar a su capacidad de respuesta a la suplementación (Nosaka, Peake & Suzuki, 2005).

#### ***4.3 Estrógenos e inflamación muscular***

Según Tiidus (2008), probablemente el efecto más consistente observado experimentalmente de los estrógenos sobre el músculo esquelético es su influencia sobre la atenuación de la infiltración de neutrófilos. Al daño muscular inducido por el ejercicio y la destrucción de la membrana sigue la respuesta inflamatoria estándar, tal como es la infiltración de leucocitos. La presencia de leucocitos, neutrófilos, puede ser detectada en el músculo apenas una hora después del ejercicio, seguido algunas horas más tarde por la afluencia de macrófagos. Los neutrófilos y los macrófagos



juegan un papel determinante en la eliminación de tejido dañado y los procesos de reparación muscular como ha sido expuesto anteriormente. Los estrógenos también desempeñan un papel importante en los procesos regenerativos, incluyendo la activación y proliferación de células satélite. Aunque los mecanismos por los que los estrógenos ejercen su influencia sobre los índices de daño muscular esquelético, la inflamación y la reparación no han sido completamente dilucidados.

Según Enns & Tiidus (2010), cuando las mujeres entran en la menopausia, la concentración de estrógeno y otras hormonas femeninas disminuye y esta disminución hormonal, se ha asociado con un número de resultados negativos, incluyendo una mayor incidencia de la lesión, así como un retraso en la recuperación de estas lesiones. En las últimas dos décadas, la comprensión de los efectos protectores de los estrógenos contra varios tipos de lesiones ha aumentado enormemente. Kendall & Eston (2002), señalan que los estrógenos pueden ejercer sus efectos protectores porque: (i) actúan como antioxidantes, limitando así el daño oxidativo; (ii) actúan como estabilizadores de la membrana intercalándose dentro de fosfolípidos de la membrana; y (iii) la unión a sus receptores, controla la regulación de un número determinado de genes y dianas moleculares. En el músculo esquelético, los estudios con animales han demostrado que la presencia de estrógeno, asociada al sexo femenino, puede influir potencialmente en las propiedades contráctiles musculares y atenuar los índices de daño muscular post-ejercicio, incluyendo la liberación de CK en el torrente sanguíneo. En contraste con los estudios en animales, los estudios con seres humanos no han reflejado un claro efecto de los estrógenos sobre la función contráctil del músculo y sobre los índices del daño muscular post-ejercicio y la inflamación. Esto se ha atribuido a una serie de factores, incluyendo la edad y el nivel de condición física de los sujetos, el tipo y la intensidad de los protocolos de ejercicio, y un enfoque en las diferencias sexuales que por lo general implican factores y diferentes hormonas, además de los estrógenos.

En los últimos años, a partir de estudios como el de Dieli-Conwright, Spektor, Rice, Sattler & Schroeder (2009), se ha propuesto la terapia de reemplazo hormonal (TRH) o la combinación de estrógenos con el ejercicio, como agentes terapéuticos para las mujeres postmenopáusicas, ya que podrían limitar el daño muscular y la inflamación y estimular la reparación en esta población. Si bien los beneficios y los riesgos potenciales para la salud de la TRH a largo plazo han sido ampliamente debatidos, los estudios controlados utilizando TRH a corto plazo u otros agonistas de estrógeno podrían en un futuro, proporcionar nuevos enfoques en la comprensión de



los efectos de los estrógenos en el músculo esquelético, lo que mejoraría en cierta medida los procesos de envejecimiento muscular en la población femenina. Diversos estudios recientes con mujeres mayores han comenzado a demostrar sus beneficios (Onambelé- Pearson, 2009).

Respecto a la diferencia entre mujeres y hombres, según Bourgeois, Chorneyko, Hogben, Lowther, Stupka & Tarnopolsky (2000), la respuesta inflamatoria después del ejercicio excéntrico es menor en mujeres con respecto a los hombres. El efecto de género apareció fundamentalmente en hombres al presentar un mayor número total de células inflamatorias Bcl-2 con respecto a las mujeres. Según Corrales Salguero (2009), en mujeres postmenopáusicas, la inflamación es mayor en las que usan estrógenos, pero en general no es relevante la diferencia de sexo respecto a los procesos de inflamación.

Gulbin & Gaffney (2002) examinaron si la variabilidad en los marcadores de daño muscular inducido por el ejercicio podría atribuirse a factores genéticos. Dieciséis pares de gemelos monozigóticos realizaron contracciones excéntricas máximas utilizando los flexores del codo. La CK, la mioglobina (Mb), y las respuestas de pérdida de fuerza difirieron entre los hermanos gemelos. A pesar de esto, los autores concluyeron que la variabilidad en los resultados de dicho ejercicio excéntrico no era atribuible ni a similitudes ni a diferencias genéticas, ya que el tamaño de la muestra y la falta de una respuesta elevada de CK harían necesario una mayor profundización en el estudio.

#### **4.4 Antiinflamatorios**

La administración de antiinflamatorios es muy utilizada y cada vez existen más estudios acerca de sus posibilidades terapéuticas. En un reciente estudio de Sandoval y Sandoval (2014), la infiltración con Acetónido de Triamcinolona en enfermedades músculo-esqueléticas se demostró útil para disminuir la inflamación muscular consiguiéndose hasta un 86% de reducción asociado a la realización de un mayor número infiltraciones. Sin embargo tras dosis terapéuticas de acetaminofeno no se obtuvieron resultados en la inflamación muscular 24 horas post- ejercicio excéntrico. Analizando los datos de este estudio junto con los de Evans, Fluckey, Lambert, Trappe & White (2001), este tratamiento, además de ser ineficaz para acabar con la inflamación muscular puede afectar negativamente al músculo después del ejercicio excéntrico mediante la inhibición de la síntesis de proteínas (Bourgeois, Chorneyki, Lowther, Stupka & Tarnopolsky , 2000),

#### 4.4.1 NSAID y la recuperación funcional del músculo

Según Huard & Prisk (2003), los médicos suelen recomendar que los NSAID se tomen en los primeros días después de la lesión para limitar la inflamación y el dolor. Sin embargo, algunos estudios señalan la existencia de una mejoría temprana de carácter funcional e histológica por medio del uso de NSAID tras la lesión (justo después de la inflamación- lesión producida por el ejercicio), a pesar de la pérdida concomitante de la capacidad funcional con el paso del tiempo (Fig. 3). En modelos animales y en humanos, los NSAID son capaces de producir una disminución de las concentraciones de prostaglandina, lo que limita el edema, y retrasa el proceso inflamatorio en el músculo esquelético lesionado.

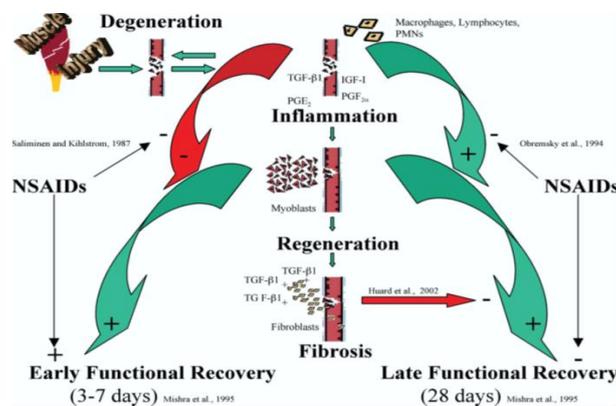


Figura 3. Mecanismos de actuación de los NSAID en el músculo lesionado. Fuente Huard & Prisk (2003).

Los NSAIDs proporcionan un efecto citoprotector sobre el músculo ejercitado con una reducción en las células inflamatorias miofibrilares y las mionecrosis a las 48 horas post-ejercicio (inductor de lesión) en los ratones. Además, se ha demostrado que sirven para estimular de manera precoz la capacidad funcional del músculo lesionado, aunque pueden llevar a déficits en cuanto a la magnitud de esa respuesta funcional. Los NSAID pueden mejorar el resultado temprano mediante la limitación de los efectos destructivos de la inflamación, mientras que la inhibición de señales regenerativas desde el proceso inflamatorio, pueden resultar en déficits funcionales.

Según Chun- Lansinger, Gharaibeh, Hagen, Huard, McNeill Ingham & Wright (2012), los medicamentos antiinflamatorios se prescriben a menudo para aliviar el dolor después de una inflamación muscular. Sin embargo, el efecto de estos fármacos, especialmente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) en la curación del músculo esquelético sigue siendo controvertido. Para examinar el papel que los



NSAID desempeñan en el proceso de cicatrización del músculo, se realizaron dos estudios determinando el efecto que la ciclooxigenasa- 2 (COX- 2) tiene en la modulación de la recuperación muscular. Experimentos in vitro demostraron que un inhibidor de la COX- 2 específico (la nimesulida o NS- 398) ralentiza la proliferación y maduración de las células precursoras miogénicas diferenciadas y por lo tanto, retrasa el proceso de miogénesis regenerativa, otros investigadores han encontrado resultados similares sobre la COX- 2 con el inhibidor selectivo SC- 238. Se ha estudiado el efecto in vivo de NS- 398 en la curación del músculo esquelético en un modelo experimental de ratón, tras lesión muscular, a diferentes tiempos a lo largo de 4 semanas después de la lesión. Los datos in vivo estaban de acuerdo con los resultados in vitro y mostraron regeneración muscular retardada en los tiempos iniciales después de la lesión en los ratones tratados con NS- 398. El tratamiento con NS- 398 de los músculos lesionados condujo a una mayor expresión del factor de crecimiento transformante-  $\beta$ 1 (TGF-  $\beta$ 1), respecto a los músculos control no tratados. Los músculos lesionados tratados con NS- 398 mostraron una mayor fibrosis que los músculos control. Como era de esperar, se encontró un menor número de neutrófilos y menos infiltración de macrófagos en los músculos tratados con NS- 398. Estos resultados indican que el efecto inhibitorio de NS- 398 en las respuestas inflamatorias retrasa la curación del músculo esquelético después de la lesión.

En otro estudio, se analizó la curación muscular después de la lesión en el tibial anterior en los músculos de ratones mutados que no expresan la COX -2 (COX- 2<sup>-/-</sup>) frente a ratones control, considerados de tipo salvaje, sin la mutación. El estudio se realizó mediante el examen histológico y la función muscular del tibial anterior, entre 5 y 14 días después de la lesión. Los músculos de los ratones COX- 2<sup>-/-</sup> mostraron una disminución de la regeneración con respecto a la observada en ratones de tipo salvaje. Estos resultados demuestran que la vía de la COX- 2 juega un papel importante en la curación muscular y, en consecuencia, se cuestiona la decisión de utilizar NSAID para tratar lesiones musculares. Los NSAID parecen perjudicar la curación incluso en el tejido muscular esquelético muy vascularizado y probablemente afectará a la recuperación de otros tejidos blandos (Cummins, Huard, Li, Shen & Tang, 2005).

Existen tratamientos combinados que utilizan antiinflamatorios junto con agentes antifibróticos, estos compuestos ayudan a la regeneración muscular. El TGF-  $\beta$ 1 es una citoquina que juega un papel significativo en la formación de tejido fibrótico en el tanto en músculo esquelético como en otros tejidos. Existen algunos compuestos que actúan como agentes antifibróticos y que modulan los efectos de



TGF-  $\beta$ 1. Uno de los más estudiados es un bloqueante del receptor de la angiotensina II eficaz frente a la hipertensión (losartan), que es utilizado en la reducción de la fibrosis muscular y que probablemente será una estrategia a utilizar en terapias clínicas en el futuro. Chun- Lansinger, Gharaibeh, Hagen, Huard, McNeill Ingham & Wright (2012), señalan la necesidad de la realización de ensayos clínicos rigurosos para determinar los beneficios del uso de losartán, junto con antiinflamatorios, en comparación con los enfoques convencionales para el tratamiento de lesiones musculares esqueléticas. Estas investigaciones también deberán tener en cuenta los efectos del losartán sobre la recuperación de la flexibilidad muscular y la fuerza, en relación a la fibrosis, así como los posibles efectos secundarios (Cummins, Huard, Li, Shen & Tang, 2005).

#### **4.5 Prevención: polifenoles y vitaminas**

Según Aguirre et al. (2014) hay algunos micronutrientes, como las vitaminas C y E y  $\beta$ -caroteno que se encargan de modular la presencia y actividad de las citoquinas inflamatorias y disminuyen durante la inflamación.

Angeloni, Hrelia & Malaguti (2013), señalan que el ejercicio físico moderado es un componente esencial de un estilo de vida saludable que lleva al organismo a adaptarse a diferentes tensiones aunque el ejercicio, especialmente cuando es exhaustivo, induce al estrés oxidativo, la inflamación y daño muscular. Se ha desarrollado mucha investigación para identificar estrategias nutricionales basada en el estudio de factores nutricionales capaces de prevenir o al menos atenuar el daño muscular inducido por el ejercicio y el estrés

Respecto al papel de los polifenoles, según Myburg (2014), dentro de los suplementos antioxidantes, los suplementos que contienen polifenoles, pueden beneficiar el rendimiento en el ejercicio, directa o indirectamente. Los efectos directos podrían implicar la reducción de la fatiga muscular a nivel de la función contráctil. Los efectos indirectos podrían incluir la mejora de la capacidad de entrenamiento a través de la reducción del estrés fisiológico, o de la mejora de la capacidad de recuperación.

Los flavonoides son una familia de polifenoles, compuestos que protegen a las plantas contra los daños oxidativos y que llevan a cabo la misma función en el organismo, una de las propiedades principales de los compuestos fenólicos es su habilidad para bloquear la acción de enzimas específicas que causan inflamación (Aguirre et al, 2003; Anderson, Harry, Polansky, & Quin, 2010). Una de las familias de los polifenoles más estudiadas por sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios son



los flavonoides que incluyen las siguientes subclases: flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanonas, isoflavonas, y antocianidinas (Egert & Rimbach, 2011). Angeloni et al. (2013) han destacado algunos efectos positivos de flavonoides, tales como quercitina, apigenina, o hesperidina sobre el daño muscular inducido por el ejercicio y el estrés oxidativo. La quercetina tiene una vida media relativamente larga en circulación, y se ha prestado más atención a este polifenol en los estudios relacionados con el ejercicio. Entre los estudios iniciales de suplementación con quercitina, destaca el de McAnulty et al. (2008), que investigaron los efectos de dicha suplementación en atletas de ciclismo, concluyendo que en este deporte en el que existe un fuerte aumento en los biomarcadores sanguíneos de estrés oxidativo y la inflamación, y, a pesar de los datos de estudios anteriores que demostraban acciones antioxidantes potentes de quercetina *in vitro* y en modelos animales, la suplementación de quercetina a largo plazo no fue capaz de ejercer ningún efecto preventivo sobre el estrés oxidativo y los biomarcadores inflamatorios inducidos por el ejercicio. Se han llegado a conclusiones similares cuando se evaluaron los efectos de la quercetina en asociación con catequina, isoquercetina y PUFA (ácidos grasos poliinsaturados) en un estudio en el que participan 20 atletas de resistencia suplementados con una dosis oral de 1000 mg de quercetina (Konrad, Nieman, Henson, Kennerly, Jin & Wallner-Liebmann, 2011). Los atletas fueron suplementados 15 min antes de una carrera de 2 horas. Los autores analizaron antes, inmediatamente después, y una hora después del ejercicio el nivel de quercetina en plasma, así como los niveles de proteína C reactiva, IL-6 y otras citoquinas inflamatorias confirmándose una buena biodisponibilidad de la quercetina, pero refutando que su ingesta prevendría la inflamación post-ejercicio.

Myburg (2014), afirma que la administración de suplementos de polifenoles en estudios relacionados con la ejecución de ejercicio debe ser, necesariamente en dosis pequeñas, siendo probadas una gran variedad de fuentes de polifenoles (Anexo: Tabla 2). Como conclusión a todas estas pruebas realizadas, sólo los suplementos de quercitina han resultado efectivos para la realización de una práctica deportiva más favorable.

Respecto a las vitaminas, Aguirre et al. (2014) señalan que hay algunos micronutrientes, como las vitaminas C y E y  $\beta$ -caroteno que se encargan de modular la presencia y actividad de las citoquinas inflamatorias y éstas, disminuyen durante la inflamación. La utilización de vitaminas como suplemento nutricional y especialmente las vitaminas C y D, es una conducta habitual en entrenamiento y ejercicio. Jackson et al. (2001), demostraron que una suplementación aguda (1000 mg) de vitamina C, 2 h



antes de un test de carrera intermitente de 90 min no afectaba a los incrementos en el nivel de CK sérica, sin embargo, en este mismo artículo, los autores encuentran una reducción de los niveles plasmáticos de IL-6 y malondialdehído (MDA) en los sujetos tratados con 400 mg de vitamina C durante 2 semanas antes de una prueba de carrera intermitente de 90 min. Davison & Gleeson (2006) encuentran un aumento de la capacidad antioxidante total del plasma en los sujetos tratados con 1000 mg de vitamina C durante 2 semanas antes de un ejercicio de 2,5 horas en bicicleta al 60% del  $VO_2$  max.

De manera similar a la vitamina C, los efectos de la vitamina E en el daño muscular inducido por el ejercicio siguen siendo objeto de debate, y en los resultados de diferentes estudios existen discordancias. Según señalan Donnelly, McGinley & Shafat (2009) si las vitaminas C y E se administran conjuntamente como suplemento, se puede conseguir algún efecto positivo, pero los resultados no son definitivos y siguen siendo controvertidos.

La suplementación de vitaminas C y E se ha demostrado como un medio efectivo para atenuar el aumento de la concentración de (IL- 6) en plasma inducido por el ejercicio agudo (Akerstrom et al., 2009). En este estudio ven el efecto de estas vitaminas antioxidantes sobre la regulación de la expresión de IL-6 en el músculo y en la circulación en respuesta al ejercicio agudo antes y después del entrenamiento de resistencia de alta intensidad. El estudio se realiza con veintiún hombres jóvenes sanos tras realizar 1 hora de ejercicio en bicicleta al 65% de potencia máxima. A los participantes se les asigna aleatoriamente el consumo de una vitamina (VT; vitamina C y E, n = 11) o de un placebo (PL, n = 10) durante 12 semanas, unido a un entrenamiento de resistencia progresiva. En respuesta a este entrenamiento, la respuesta aguda de IL- 6 inducida por el ejercicio fue atenuada en PL ( $P < 0,02$ ), pero no en VT ( $P = 0,82$ ). Sin embargo, no se observó ninguna diferencia clara entre los grupos. El entrenamiento de resistencia disminuyó el aumento en el músculo de ARNm para la IL-6 inducido por el ejercicio agudo en ambos grupos. En conclusión, los resultados de este estudio, indican que, aunque la suplementación de las vitaminas C y E pueden atenuar los aumentos inducidos por el ejercicio en los niveles de IL-6, no hay un efecto aditivo claro cuando se combina con el entrenamiento de resistencia

#### ***4.6 Utilización de células madre en la reparación muscular***

Como se ha comentado anteriormente la lesión muscular incluye fases bien coordinadas e interdependientes, incluyendo la degeneración, la inflamación, la



regeneración y la fibrosis. Las células madre aisladas de diferentes tejidos tienen un gran potencial terapéutico, especialmente cuando se combina con factores de crecimiento que modulan su crecimiento y diferenciación en ciertos linajes. En el músculo esquelético se ha aislado una población de células stem (células madre indiferenciadas), denominada MDSCs, eficaz en la reparación del músculo esquelético con un gran potencial en terapias relacionadas con las enfermedades musculoesqueléticas (Chun- Lansinger et al., 2012)

Según este mismo artículo, la respuesta biológica de estas células en procesos de reparación tisular es compleja, y cuando se ha estudiado parece que existe una señalización activa producida por las propias células madre del donante con el fin de obtener respuestas tanto en estas células madre del donante como en las células huésped atraídas químicamente al lugar de la lesión. Aún no está claro, como se involucran las células en los procesos de reparación después del trasplante de células madre. Las células de los vasos sanguíneos, las células inmunes e inflamatorias, y las células residentes en el sitio de la lesión, todas, parecen jugar un papel en el proceso de regeneración (Katusic, Nath, Santhanam, A. & Smith, 2007).

En la actualidad y gracias a investigaciones como la de Chae et al. (2005), se ha demostrado que las células madre pueden encontrarse dentro de los tejidos lesionados y que se pueden regenerar, y los resultados indican que la mejora en la función es probablemente un resultado de la señalización paracrina realizada por las células madre, por ello el potencial terapéutico de dichas células sigue siendo elevado. Estas células presentan una mayor resistencia al estrés oxidativo junto con una elevada capacidad de señalización paracrina, a través de factores quimiotácticos, lo que contribuye a su capacidad para atraer a las células huésped, siendo esta una característica clave para el éxito de la terapia con las células madre (Hu, et al. 2007).

La pluripotencialidad de las células madre puede ser un factor determinante para el éxito de la terapia regeneradora, ya que en este tipo de estrategias se favorece el uso de células madre embrionarias sobre las células madre adultas ya que estas últimas son menos capaces de diferenciarse en varios linajes (Cummins, Gharaibeh, Huard & Lavasani, 2011).



#### **4.7 Inflamación y poblaciones especialmente susceptibles**

##### 4.7.1 Personas obesas y ancianos

Se ha descrito que la obesidad puede afectar a la inflamación muscular (Conde, Gómez, Gómez Reino, Gualillo & Lago 2009). El tejido adiposo blanco (TAB) produce más de 50 factores con actividad parecida a la de las citoquinas y denominadas adipocinas. Estas adipocinas utilizan mecanismos de acción endocrinos, paracrinos, autocrinos y yuxtacrinos, e intervienen en una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos tales como la inmunidad y la inflamación. Las adipocinas derivadas del TAB están entre los factores más importantes relacionados con la obesidad que promueven la inflamación muscular.

La obesidad está considerada como un estado proinflamatorio y se observa que diversos marcadores de inflamación están elevados en individuos obesos. Las adipocinas incluyen una gran variedad de péptidos pro- inflamatorios entre los que se encuentra el  $TNF\alpha$  (factor de necrosis tumoral), su descubrimiento fue anterior al de la leptina (Hotamisligil, Shargill, & Spiegelman, 1993). Estas adipocinas proinflamatorias contribuyen notablemente al estado de inflamación subclínico de los individuos obesos y promueven una serie de alteraciones metabólicas que incluyen complicaciones cardiovasculares y enfermedades inflamatorias autoinmunes. Cabe mencionar que la producción de adipocinas que realiza el TAB en individuos obesos está muy influenciada por la presencia de macrófagos infiltrados. Estos macrófagos representan una fuente adicional de mediadores solubles que puede contribuir y perpetuar tanto la inflamación sistémica como la local (Moschen & Tilg, 2006).

El TAB también produce, presumiblemente como respuesta adaptativa, factores antiinflamatorios, como el antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL-1RA) (que se une competitivamente al receptor de la IL-1 sin activarlo) y la IL-10, cuyos valores circulantes están también elevados en individuos obesos. El IL-1RA está incrementado de forma notable en individuos obesos; los datos procedentes de la experimentación en roedores sugieren que este antagonista endógeno tiene funciones centrales y periféricas importantes, como el aumento de la adipogénesis y la adquisición de resistencia a la leptina.

En relación al efecto que puede tener la edad sobre la inflamación muscular, según Degens (2010), el efecto negativo de la inflamación sistémica sobre la fuerza muscular en la vejez sólo puede hacerse evidente cuando se supera un cierto umbral en la inflamación, y ésta persiste durante un período prolongado.



Según Bandinelli et al. (2003), la falta de regulación de la respuesta inflamatoria juega un papel importante en la disminución del rendimiento físico relacionada con la edad. No se conocen con detalle el mecanismo que conduce desde la inflamación a la discapacidad, pero varias investigaciones sugieren que la citoquina IL-6 provoca una reducción del rendimiento físico en personas de edad avanzada a través de su efecto sobre la función muscular. Los estudios in vitro demostraron que la IL-6 inhibe la secreción del IGF-I (factor de crecimiento similar a la insulina) y su actividad biológica, lo que sugiere que el efecto negativo de IL-6 sobre la función muscular puede ser mediado a través de IGF-I.

Según Lightfoot, McArdle, McCormick & Nye (2014), durante el envejecimiento, los mamíferos desarrollan un nivel elevado de inflamación sistémica crónica de baja intensidad. Esta inflamación, se caracteriza por el aumento de los niveles circulantes de varias citoquinas proinflamatorias tales como IL-6,  $TNF\alpha$  y la proteína C-reactiva (CRP) junto con una reducción de los factores antiinflamatorios como es el caso de la IL-10. El papel y el impacto de las mioquinas en el envejecimiento del músculo esquelético puede ser muy relevante y se plantea la posibilidad de que dichas mioquinas puedan influir considerablemente en el medio ambiente muscular local y que el músculo puede ser una fuente significativa de citoquinas durante el envejecimiento.

Se ha propuesto a la inflamación como un factor clave del envejecimiento del músculo esquelético, y el impacto de las citoquinas inflamatorias en el músculo esquelético ha sido ampliamente estudiado. Los datos de estudios como el de Clubb et al., (2000) muestran que la exposición del músculo esquelético a  $TNF\alpha$  produce una pérdida de proteína muscular total, con un aumento significativo de la actividad de conjugación de la ubiquitina, asociado con la mayor activación del factor nuclear kappa B (NFkB). En contraste, la IL-6 que tiene múltiples efectos sobre el músculo esquelético, en esta situación puede actuar como un factor catabólico, que dará como resultado la atrofia del músculo (Adams, Cooper, Haddad & Zaldivar, 2005). Por lo tanto, el desarrollo de intervenciones terapéuticas para el control de las vías inflamatorias puede ser utilizado como un tratamiento potencial para frenar algunos aspectos de la disfunción muscular, relacionados con la edad.

#### 4.7.2 Deportistas e inflamación muscular

La práctica del deporte desarrolla inflamación, es más, algunos autores afirman que la inflamación muscular es un proceso esencial en la adaptación del músculo al



ejercicio (Wiereszen, 2005). Sin embargo, no todas las consecuencias de la inflamación muscular son beneficiosas, ya que la exposición a reacciones inflamatorias intensas, provocadas por cargas diarias excesivas de entrenamiento pueden provocar afección inflamatoria local de carácter crónico o recurrente que produce dolores musculares y disminución del rendimiento físico.

Entre los aspectos más beneficiosos del ejercicio destaca el hecho de que la práctica continúa de deporte, aumenta la osteogénesis por medio del aumento de la actividad osteoblástica, y tiene un efecto sistémico antiinflamatorio (Ramírez Solano 2006). En relación a esto, Beiter et al. (2015) dicen que la actividad física debe de considerarse como una estrategia importante no sólo para prevenir, sino también para mejorar, y en algunos casos, incluso curar enfermedades inflamatorias crónicas que constituyen una seria amenaza para la salud.

En el caso de la lesión asociada al ejercicio excéntrico y el desarrollo de agujetas, éstas aparecen por la realización del ejercicio con una intensidad y duración a la que el sujeto no está acostumbrado (Corrales Salguero 2009), ni la activación del metabolismo, ni el ácido láctico por sí mismos son responsables de las agujetas, estas se producen como consecuencia de un nivel de sollicitación mecánica que supera la resistencia mecánica de las estructuras musculares. Durante las 24- 48 horas siguientes al ejercicio excéntrico se produce una migración de células inflamatorias hacia el lugar de la lesión (López-Calbet, 2000). Como ha sido comentado, la activación de enzimas lisosomales de los fagocitos y plaquetas serían los principales responsables del empeoramiento de la lesión en los días siguientes al ejercicio. Las sustancias liberadas por las fibras musculares lesionadas y/o las células inflamatorias podrían contribuir al dolor de las agujetas al actuar sobre nociceptores musculares contribuyendo a hiperalgesia.

Las agujetas, son mal indicador de inflamación y lesión del músculo en el ejercicio excéntrico inducido, además, los cambios en los marcadores indirectos de la inflamación y la lesión del músculo no están acompañados necesariamente con la inflamación muscular retardada (Corrales Salguero 2009). La ruptura de estructuras musculares libera sustancias al espacio extracelular que atraen a las células inflamatorias, las cuales actúan amplificando la lesión e iniciando el proceso de reparación.



#### **4.8 Tratamientos locales: crioterapia, RICE, masajes, vibración, ultrasonidos, fisioterapia.**

Entre la amplia variedad de tratamientos locales para prevenir o aminorar el dolor asociado a la inflamación muscular, se encuentra la crioterapia que se define como la utilización de frío con fines terapéuticos. Las técnicas y tiempo de aplicación dependerán de la persona, zona afectada, de los objetivos planteados y el momento de la lesión, pudiendo utilizar técnicas como el criomasaaje o criocinética en el periodo de rehabilitación, después del estadio agudo. Hay distintos tipos de aplicación, se afirma que la crioterapia continua (en la que se disminuye la temperatura de la piel  $12^{\circ}\text{C}$ ) produce mayor analgesia que la intermitente (que solo sólo reduce  $1^{\circ}\text{C}$  esta temperatura) y que la aplicación de la misma durante 20 minutos entre 2 y 4 veces al día y alrededor de 2- 3 días es muy positiva para reducir la inflamación muscular facilitando así una pronta vuelta a la actividad (Apolo, Caballero & Fernández-Arguelles, 2005).

Otro método muy común y empleado para tratar de reducir la inflamación muscular es la termoterapia que consiste en la aplicación de calor local a una temperatura de  $34-36^{\circ}\text{C}$ , (Apolo et al., 2006), siendo el efecto antiinflamatorio uno de sus efectos terapéuticos más característicos junto con el analgésico y el antiespasmódico, teniendo un mayor efecto sobre una lesión, una vez que haya desaparecido la inflamación (Baños, 2006).

Respecto a la prioridad de utilizar la crioterapia o la termoterapia, se pueden considerar las siguientes pautas (Apolo et al., 2006):

- La crioterapia es más efectiva que la termoterapia para reducir la inflamación después de lesiones de tobillo.
- La inmersión en hielo simultáneo al ejercicio es más eficaz que el empleo de calor y terapia de contraste (alternancia de frío y calor) simultánea al ejercicio reduciéndose la inflamación entre 3 y 5 días después de un esguince (especialmente se ha visto en los de tobillo).
- La crioterapia hasta 36 horas después de cualquier lesión es más efectiva que la termoterapia favoreciendo una rápida reducción de la inflamación.

Un tratamiento global de amplia aceptación es el "enfoque RICE", acrónimo que significa: reposo, hielo, compresión y elevación. Según Almqvist et al. (2012), es el



mejor tratamiento conocido inmediatamente después de una lesión muscular. El objetivo es minimizar el hematoma del músculo lesionado y, posteriormente, el tamaño de la cicatriz del tejido conectivo. Sin embargo, la eficacia de este enfoque no se ha demostrado en ningún ensayo clínico. La aplicación de hielo debe de hacerse de forma intermitente durante 15 a 20 minutos con un intervalo de 30 a 60 minutos ya que períodos más largos de aplicación de frío conducen a una mayor circulación y aumento de la hemorragia.

Respecto a la posible eficacia del masaje sobre la inflamación muscular, no existen evidencias claras que apoyen el uso del masaje como un tratamiento efectivo para ayudar a la recuperación del músculo dañado, suprimiendo su inflamación o facilitando su reparación (Tiidus, 2008). Esto ya había sido defendido previamente por Alvarado & Salazar (2003a), los cuales llevaron a cabo un estudio en el que comprobaron que no existen diferencias en cuanto a dicha inflamación entre una pantorrilla sometida a masaje y la otra pantorrilla sin tratamiento, refutando así la utilidad de este método para la reducción de la inflamación muscular (Carballo & Knuttgen 1988). También en este artículo se estudió el papel del estiramiento pasivo concluyendo que dicho tipo de estiramiento no tiene influencia alguna sobre el aumento de la CK en el plasma, la aparición de dolor e inflamación muscular, la disminución de fuerza y la disminución de fosfocreatina. En otro estudio Alvarado & Salazar (2003b) con 50 sujetos de ambos sexos, que realizaron durante 30 minutos ejercicios excéntricos de bíceps dividiéndose en los siguientes grupos *a) experimental*: calentamiento y estiramiento pre-ejercicio y masaje post-ejercicio y *b) control*: calentamiento y estiramiento preejercicio. Se evaluó el dolor a la hora, a las 24 horas, a las 48, 72 y 96 horas post-ejercicio; analizándose el efecto, sobre el músculo, del empleo conjunto de masaje y estiramiento. Los resultados demostraron una ligera reducción de los efectos negativos del ejercicio excéntrico (inflamación y dolor muscular) con el masaje. Ramírez- Solano (2006), prescribe estiramientos post-carrera, ingesta de líquidos y masajes post-competición, así como seguir andando al terminar el esfuerzo para ayudar a reducir la inflamación muscular.

Existen resultados positivos para tratamientos basados en la vibración, Lau & Nosaka, 2011 llevaron a cabo un estudio que consistió en que quince jóvenes realizaran diez series de seis contracciones excéntricas máximas de los flexores del codo con el brazo derecho en una ocasión y con el brazo izquierdo en la siguiente ocasión, separadas 4 semanas. Un brazo recibió un tratamiento de vibración de 30 minutos, inmediatamente y 1, 2, 3, y 4 días después del ejercicio, y el otro brazo no



recibió ningún tratamiento, demostrándose así la eficacia de este tipo de tratamiento para la atenuación del DOMS y la recuperación de la amplitud de movimiento después del ejercicio excéntrico sin ser capaz de reducir la inflamación muscular.

Según López-Calbet (2000), la laserterapia, los ultrasonidos y los estiramientos pre o post ejercicio no son eficaces para reducir agujetas, sin embargo, según Baños (2006), la electroterapia que permite calentar zonas musculares hasta cierta profundidad y los ultrasonidos, influyen sobre todo en el tratamiento inicial de la lesión. Según el mismo autor, el láser, es fundamental en la regeneración de la fibra muscular y la magnetoterapia, que inhibe músculo afectado y activa el antagonista, sí que pueden contribuir a la reducción del dolor y la inflamación muscular, gracias a sus efectos analgésicos y antiinflamatorios. Tiidus, (2008) afirma, respecto al uso de los ultrasonidos que en la actualidad no existe evidencia clara que justifique un efecto positivo del tratamiento con ultrasonidos en la facilitación del mecanismo de cicatrización después de la lesión muscular y la regeneración tisular. Para la optimización de los tratamientos es necesario llevar a cabo un mayor número de investigaciones para determinar las dosis óptimas de tratamiento y métodos. El tratamiento con ultrasonidos puede ser recomendado para aumentar el calentamiento del músculo y en el caso de la fonoforesis (técnica de ultrasonidos en la que se utilizan ondas de sonido de alta frecuencia para forzar la penetración de medicinas tópicas en los tejidos subcutáneos) podría ser eficaz junto con el suministro de fármacos analgésicos y antiinflamatorios. Sin embargo, los ultrasonidos no son recomendables en el caso de terapias para mejorar la reparación del músculo después de la lesión y no existen formas de tratamiento con ultrasonidos para este tipo de intervenciones.

El calentamiento local pasivo (para incrementar la circulación y la distensión de la musculatura mediante masajes o por una aplicación local o general de calor) realizado antes del ejercicio excéntrico puede ser más beneficioso que el calentamiento activo o ningún otro calentamiento en la atenuación de la inflamación pero no impide, ni resuelve más rápidamente los otros síntomas clínicos de daño muscular excéntrico (Draper, Evans, Knight & Parcell 2002).

Muchas de las metodologías expuestas forman parte de la Fisioterapia como conjunto de métodos, actuaciones y técnicas que, mediante la aplicación de medios físicos, curan o previenen distintos tipos de afecciones, algunas de ellas con inflamación muscular. Se puede establecer que la movilización muscular temprana (movilización fisioterapéutica), acelera el crecimiento interno capilar y promueve la



regeneración de las fibras musculares y el músculo recupera más rápidamente el nivel de fuerza previo a la lesión. Sin embargo, también tiene desventajas porque se corre el riesgo de que la cicatriz que se forme sea más grande y se aumente la probabilidad de rupturas. Por lo tanto, se recomienda reposo durante los primeros 3 a 7 días para permitir que el tejido de la cicatricial pueda ganar fuerza, y que posteriormente, se inicie la movilización dentro de los límites de dolor. La inactividad continua puede conducir a la atrofia de los músculos sanos y a una recuperación de la fuerza del músculo esquelético lesionado más lenta, pero es importante, que los ejercicios siempre se empiecen gradualmente (Almqvist et al. (2012).



## 5. CONCLUSIONES

1ª) La inflamación muscular es la reacción inmediata o retardada de los músculos del cuerpo ante determinados factores que alteran la homeostasis, se produce respuesta a algún tipo de lesión muscular, o como respuesta al ejercicio físico y es fundamental destacar el papel de un grupo de proteínas llamadas citoquinas que regulan los procesos inflamatorios e inmunológicos implicados en la reparación del tejido dañado.

2ª) Entre los factores que influyen y causan la inflamación muscular cabe destacar la obesidad, donde las adipocinas están entre los factores más importantes relacionados con la obesidad que promueve la inflamación muscular; y la edad donde la citoquina IL- 6 provoca una reducción del rendimiento físico y de la función muscular.

3ª) El uso de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), la administración de inmunomoduladores, los estrógenos o la suplementación con polifenoles, pueden prevenir y/o aminorar la inflamación muscular. La utilización de células madre se plantea como terapia regenerativa. Los tratamientos locales: crioterapia, RICE, masajes, vibración, ultrasonidos, y la fisioterapia, que han demostrado su utilidad para la reducción de la inflamación muscular, en especial el uso del RICE.

4ª) Aunque la inflamación es un proceso esencial en la adaptación del músculo al ejercicio, la exposición a reacciones inflamatorias intensas, inducidas por cargas diarias excesivas de entrenamiento, provocan una afección inflamatoria local de carácter crónico o recurrente que produce dolores musculares y disminución del rendimiento físico. Si el ejercicio físico se practica con regularidad y cargas moderadas mediante un programa de entrenamiento continuado, tanto el daño como la inflamación muscular disminuyen.



## 6. BIBLIOGRAFÍA

Adams, G., Cooper, D., Haddad, F. & Zaldivar, F. (2005). IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *Journal of Applied Physiology*, 98 (3), 911- 917.

Aguirre, M. R., Bazán, D., Bravo, A. M., Chasquibol, S. N., Delmás, I., Lengua, C. L. & Rivera, C. D. (2003). Alimentos funcionales o fitoquímicos, clasificación e importancia. *Revista Peruana de Química e Ingeniería Química*, 5 (2), 9-20.

Aguirre, D., Barker, T., Henriksen, V. T., Momberger, N. G., Rasmussen, L. G., Rogers, V. E. & Trawick, R. H. (2014). Vitamin D deficiency associates with  $\gamma$ - tocopherol and quadriceps weakness but not inflammatory cytokines in subjects with knee osteoarthritis. *Redox Biology*, 19 (2), 466-474.

Akerstrom, T., Fischer, C. P., Kouretas, D., Lykkesfeldt, J., Nielsen, A. R., Nielsen, S., Pedersen, B. K., Pilegaard, H., Veskoukis, A. S. & Yfanti, C. (2012). Role of vitamin C and E supplementation on IL- 6 in response to training. *Journal of Applied Physiology*, 112 (6), 990-1000.

Almqvist, K. F., Baoge, L., Philips, N., Rimbaut, S., Vanden Bossche, L. C., Van Den Steen, E., Vanderstraeten, G. & Witvrouw, E. (2012). Treatment of skeletal muscle injury: a review. *ISRN Orthopedics*, 2012, 689012.

Alvarado, A. & Salazar, W. (2003). Comparación de los efectos del masaje y el estiramiento sobre el rendimiento. *Revista de Ciencias del Ejercicio y la Salud*, 3 (1), 43-53.

Anderson, R. A., Harry, D., Polansky, M. M. & Quin, B. (2010). Green tea polyphenols improve cardiac muscle mRNA and protein levels of signal pathways related to insulin and lipid metabolism and inflammation in insulin- resistant rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54 (1), 14-23.

Angeloni, C., Hrelia, S. & Malaguti, M. (2013). Polyphenols in exercise performance and prevention of exercise- induced muscle damage. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 825928.

Antúñez, H. S., Cardona López, V., Fajardo, D. & Lara, L. (2003). Miositis osificante. Presentación de un caso y revisión de literatura. *Revista Médica Hondureña*, 71 (4), 200-203.



Apolo Arenas, M. D., Caballero Ramos, T. & López Fernández- Arguelles, E. (2005). Utilización de la crioterapia en el ámbito deportivo. *E- balonmano.com: Revista Digital Deportiva*, 1, 17-23. Recuperado de <http://www.e-balonmano.com/ojs/index.php/revista/article/view/6>

Apolo Arenas, M. D., Caballero Ramos, T. & López Fernández- Arguelles, E. (2006). Utilización de la termoterapia en el ámbito deportivo. *E- balonmano.com: Revista Digital Deportiva*, 2, 3-20. Recuperado de <http://www.e-balonmano.com/ojs/index.php/revista/article/view/9>

Bandinelli, S., Barbieri, M., Bonafe, M., Corsi, A., Ferrucci, L., Franceschi, C., Giovagnetti, S., Guralnik, J. M., Olivieri, F., Paolisso, G. & Ragno, E. (2003). Chronic inflammation and the effect of IGF- I on muscle strength and power in older persons. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 284 (3), 481-487.

Baños, A. V. (2006). Unificación de criterios en los protocolos terapéuticos para el tratamiento de las lesiones musculares. *Revista Fisioterapéutica*, 5 (2), 10-20.

Beiter, T., Hoene, M., Mooren, F.C., Munz, B., Nie, A. M., Prenzler, F., Steinacker, J. M. & Weigert, C. (2015). Exercise, skeletal muscle and inflammation: ARE- binding proteins as key regulators in inflammatory and adaptive networks. *Exercise Immunology Review*, 21, 42-57.

Boden, G. (2006). Fatty acid- induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Current Diabetes Reports*, 6(3), 177-181.

Bosch, P., Day, C. S., Huard, J., Menetrey, J. & Kasemkijwattana, C. (2000). Growth factors improve muscle healing in vivo. *Journal of Bone and Joint Surgery B*, 82(1), 131-137.

Bourgeois, J. M., Chorneyko, K., Hogben, C., Lowther, S., Stupka, N. & Tarnopolsky, M. A. (2000). Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. *Journal of Applied Physiology*, 89, 2325-2332.

Bourgeois, J. M., Chorneyki, K., Lowther, S., Stupka, N. & Tarnopolsky, M. A. (2000). Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. *Journal of Applied Physiology*, 89 (6), 2325-2332.



Brown, S., Child, R., Day, S., Roper, H. & Saxton, J. (1999). Changes in indices of antioxidant status, lipid peroxidation and inflammation in human skeletal muscle after eccentric muscle actions. *Clinical Science*, 96 (1), 105-115.

Cai, B., Frenette, J. & Tidball, J. (2000). Complement activation promotes muscle inflammation during modified muscle use. *The American Journal of Pathology*, 156, 2103-2110.

Cannon, J. G., Ding, W., Evans, W. J., Fiatarone, M. A., Fielding, R. A. & Manfredi, T. J. (1993). Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. *The American Journal of Physiology*, 265, 166-172.

Carballo, D. & Knuttgen, H. D. (1988). Ejercicio físico y dolor muscular. *Archivo Médico Deportivo*, 5 (18), 177-184.

Chae, I. H., Cho, H.J., Hur, J., Kang, H. J., Kim, H. S., Kim, J. H., Kim, T. Y., Lee, C.S., Oh, B. H., Oh, I. Y., Park, K. W., Park, Y. B., Yang, H. K. & Yoon, C. H. (2005). Synergistic neovascularization by mixed transplantation of early endothelial progenitor cells and late outgrowth endothelial cells: the role of angiogenic cytokines and matrix metalloproteinases. *Circulation*, 112 (11), 1618-1627.

Chun- Lansinger, Fu, F., Gharaibeh, B., Y., Hagen, T., Huard, J., McNeill Ingham, S., J. & Wright, V. (2012). Biological approaches to improve skeletal muscle healing after injury and disease. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today*, 96 (1), 82-94.

Clubb, F. J., Engel, D., Li, X., Mann, D. L., Moody, M. R., Reid, M. B., Sivasubramanian, N & Walker, S. (2000). Cardiac- specific overexpression of tumor necrosis factor- alpha causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm. *Circulation*, 102 (14), 1690-1696.

Conde, J., Gómez, R., Gómez Reino, J. J., Gualillo, O. & Lago, F. (2009). Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación. *Reumatología Clínica*, 5 (S1), 6-12.

Cooper, D. M., Radom- Aizik, S., Schwindt, C. & Zaldivar, F. Jr. (2007). Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. *Journal of Applied Physiology*, 103 (2), 700-709.

Córdoba, A. (2010). Los inmunomoduladores frente a la inflamación y daño muscular originados por el ejercicio. *Apunts. Medicina de L' Esport*, 45 (168), 265-270.



Corrales Salguero, A. R. (2009). Revisión bibliográfica: inflamación muscular retardada. *Ser Corporal*, 2, 14-20.

Cote, C. H., Frenette, J. & Lapointe, B. M. (2002). Lengthening contraction-induced inflammation is linked to secondary damage but devoid of neutrophil invasion. *Journal of Applied Physiology*, 92, 1995-2004.

Cummins, J., Huard, J., Li, Y., Shen, W. & Tang, Y. (2005). NS-398, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, delays skeletal muscle healing by decreasing regeneration and promoting fibrosis. *The American Journal of Pathology*, 167 (4), 1105-1117.

Cummins, J., Gharaibeh, B., Huard, J. & Lavasani, M. (2011). Terminal differentiation is not a major determinant for the success of stem cells therapy- cross-talk between muscle-derived stem cells and host cells. *Stem Cells Research & Therapy*, 2 (4), 31.

Davison, G. & Gleeson, M. (2006). The effect of 2 weeks vitamin C supplementation on immunoendocrine responses to 2.5 h cycling exercise in man. *European Journal of Applied Physiology*, 97 (4), 454-461.

Degens, H. (2010). The role of systemic inflammation in age-related muscle weakness and wasting. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 20 (1), 28-38.

Descamps-Latscha, B., Halbwachs-Mecarelli, L., Lesavre, P., Rieu, P. & Witko-Sarsat, V. (2000). Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Laboratory Investigation: A Journal of Technical Methods and Pathology*, 80, 617-653.

Dibarnardi, A., Dumke, C. L., Henson, D. A., Hosick, P. A., Hudson, M. H., McAnulty, L. S., McAnulty, Milne, G. L., Morroe, J. D., S. R., Nieman, D. C., Quindry, J. C., Still, L., Triplett, N. T. & Utter, A. C. (2008). Chronic quercetin ingestion and exercise-induced oxidative damage and inflammation. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 33 (2), 254-262.

Dieli-Conwright, C. M., Rice, J. C., Schroeder, E. T. & Spektor, T. M. (2009). Hormone therapy attenuates exercise-induced skeletal muscle damage in postmenopausal women. *Journal of Applied Physiology*, 107 (3), 853-858.

Donnelly, A. E., McGinley, C. & Shafat, A. (2009). Does antioxidant vitamin supplementation protect against muscle damage?" *Sports Medicine*, 39 (12), 1011-1032.



Draper, D. O., Evans, R. K., Knight, K. L. & Parcell, A. C. (2002). Effects of warm-up before eccentric exercise on indirect markers of muscle damage. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34 (12), 1892-1899.

Eckl, P. & Steinbacher, P. (2015). Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. *Biomolecules*, 5 (2), 356-377.

Egert, S. & Rimbach, G. (2011). Wich sources of flavonoids: complex diets or dietary supplements. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 2, 8-14.

Enns, D. L. & Tiidus, P. M. (2010). The influence of estrogen on skeletal muscle: sex matters. *Sports Medicine*, 40 (1), 41-58.

Eston, R. & Kendall, B. (2002). Exercise-induced muscle damage and the potential protective role of estrogen. *Sports Medicine*, 32 (2), 103-123.

Evans, W. J., Fluckey, J. D., Lambert, C. P., Trappe, T. A. & White, F. (2001). Skeletal muscle  $\text{PGF}2\alpha$  and  $\text{PGE}2$  in response to eccentric resistance exercise: influence of ibuprofen and acetaminophen. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86 (10), 5067-5070.

Fu, F. H., Huard J. & Li Y. (2002). Muscle injuries and repair: current trends in research. *The Journal of Bone and Join Surgery*, 84-A (5), 822-832.

Gomes, E. C., de Oliveira, M. R. & Silva, A. N. (2012). Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 756132.

González Iturri, J. J. (1998). Lesiones musculares y deporte. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 4(2). Recuperado de [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1517-86921998000200002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1517-86921998000200002&script=sci_arttext)

Gulbin, J. P. & Gaffney, P. T. (2002) Identical twins are discordant for markers of eccentric exercise- induced muscle damage. *International Journal of Sports Medicine*, 23 (7), 471-476.

Handschin, C. & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and  $\text{PGC}1\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454 (7203), 463-469.

Henson, D. A., Jin, F., Kennerly, K. M., Konrad, M., Nieman, D. C. & Wallner-Liebmann, S. J. (2011). The acute effect of ingesting a quercetin-based supplement on



exercise-induced inflammation and immune changes in runners. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 21 (4), 338–346.

Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- alpha: direct role in obesity- linked insulin resistance. *Science (New York N. Y.)*, 259 (5091), 87-91.

Hu, Z., Togel, F., Weiss, Westenfelder, C., K., Yang, Y. & Zhang, P. (2007). Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. *American Journal of Physiology, Renal Physiology*, 292(5), 1626-1635.

Huard, J. & Prisk, V. (2003). Muscle injuries and repair: the role of prostaglandins and inflammation. *Histology and Histopathology*, 18 (4), 1243-1256.

Hung, M-C., Chen, F-A. & Hsu, C-H. (2004). Efectos de las drogas antiinflamatorias no esteroides sobre los músculos esqueléticos. *PubliCE Standard*. Recuperado de <http://g-se.com/es/journals/publicce-standard/articulos/efectos-de-las-drogas-antiinflamatorias-no-esteroides-sobre-los-musculos-esqueleticos-528>

Jackson, M. J., Kingsley, M., Lakomy, H. K., McArdle, F., Nicholas, C. W., Thompson, D. & Williams, C. (2001). Muscle soreness and damage parameters after prolonged intermittent shuttle running following acute vitamin C supplementation. *International Journal of Sports Medicine*, 22 (1), 68–75.

Jackson, M. J., McArdle, F., McGregor, S. J., Nicholas, C. W., Powell, J. R., Thompson, D. & Williams, C. (2001). Prolonged vitamin C supplementation and recovery from demanding exercise. *International Journal of Sport Nutrition*, 11 (4), 466–481.

Jackson, M. J. & Powers, S. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiology Review*, 88 (4), 1243–1276.

Jarvinen, M., Jarvinen, T. A., Jarvinen, T. L., Kaariainen, M & Kalimo, H. (2005). Muscle injuries: biology and treatment. *American Journal of Sports Medicine*, 33 (5), 745-764.

Kang, C., Kim, M., Lee, S., & Lim, W. (2015). Strenuous exercise induces mitochondrial damage in skeletal muscle of old mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 461 (2), 354-360.



Katusic, Z. S., Nath, K. A., Santhanam, A. V. & Smith, L. A. (2007). Endothelial progenitor cells stimulate cerebrovascular production of prostacyclin by paracrine activation of cyclooxygenase- 2. *Circulation Research*, 100 (9), 1379-1388.

Kressler, J., Millard-Stafford, M. & Warren, G. L. (2011). Quercetin and endurance exercise capacity: a systematic review and meta-analysis. *Medicine Science Sports Exercise*, 43(12), 2396–2404.

Kruger, M. J., Myburgh, K.H., Smith, C. & Smith, R.M. (2008). The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. *Sports Medicine*, 38(11), 947-969.

Lau, W. Y. & Nosaka, K. (2011). Effect of vibration treatment on symptoms associated with eccentric exercise- induced muscle damage. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 90 (8), 648-657.

Lightfoot, A. P., McArdle, A., McCormick, R. & Nye, G. A. (2014). Mechanisms of skeletal muscle ageing; avenues for therapeutic intervention. *Current Opinion in Pharmacology*, 16, 116-121.

López Calbet, J. (2000). El dolor muscular tardío (“Las agujetas”). *Departamento de Educación Física. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria*.

Lyster, D. M., MacIntyre, D. L., McKenzie, D. C. & Reid, W. D. (2000). Different effects of strenuous eccentric exercise on the accumulation of neutrophils in muscle in women and men. *European Journal of Applied Physiology*, 81, 47-53.

Malm, C. (2001). Exercise- induced muscle damage and inflammation: fact or fiction? *Acta Physiologica Scandinavica*, 171 (3), 233-239.

Moschen, A. R. & Tilg, H. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 6, 772-783.

Myburg, K. H. (2014). Polyphenol supplementation: benefits for exercise performance or oxidative stress? *Sports Medicine*, 44 (1), 57-70.

Nosaka, K., Peake, J. & Suzuki, K. (2005). Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exercise Immunology Review*, 11, 64-85

Onambelé- Pearson, G. L. (2009). HRT affects skeletal muscle contractile characteristics: a definitive answer? *Journal of Applied Physiology*, 107, 4-5.



Pedersen, B. K., Steensberg, A., Schjerling, P. (2001). Muscle- derived interleukin- 6: posible biological effects. *Journal of Applied Physiology*, 536, 329-337.

Sandoval y Sandoval, M. D. (2014). *Beneficio de la infiltración con acetónido de triamcinolona en enfermedades músculo esqueléticas*. (Trabajo fin de licenciatura en medicina por la Universidad de San Carlos de Guatemala). Recuperado de [http://cunori.edu.gt/descargas/BENEFICIO\\_DE\\_LA\\_INFILTRACION\\_CON\\_ACETNIDO\\_DE\\_TRIAMCINOLONA\\_EN\\_ENFERMEDADES\\_MSCULO\\_ESQUELTICAS.pdf](http://cunori.edu.gt/descargas/BENEFICIO_DE_LA_INFILTRACION_CON_ACETNIDO_DE_TRIAMCINOLONA_EN_ENFERMEDADES_MSCULO_ESQUELTICAS.pdf)

Serrano Corro, E. J. (2009). *Estudio multivariable sobre la actividad física, estrés oxidativo, inflamación y daño muscular*. (Programa de Doctorado de la Universidad de Granada, Departamento de Fisiología). Recuperado de <http://digibug.ugr.es/handle/10481/2720#.VVecefntmko>

Ramírez Solano, R. A. (2006). *El efecto de un maratón sobre las estructuras músculo esqueléticas*. (Universidad Nacional de Costa Rica). Recuperado de <http://www.maestriasalud.una.ac.cr/documents/MARARATONESTRUCTURAS.doc>

Tidball, J.G. (1995). Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 27, 1022-1032.

Tiidus PM. (2001). Oestrogen and sex influence on muscle damage and inflammation: evidence from animal models. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 4 (6), 509-513.

Tiidus, P. M. (2005). Can oestrogen influence skeletal muscle damage, inflammation and repair? *British Journal of Sports Medicine*, 39 (5), 251-253.

Tiidus, P. M. (Ed.). (2008). *Skeletal muscle damage and repair*. United States: Human Kinetics.

Wiereszen, N. I. (2005). *Inmunidad en el deporte*. (Programa de Doctorado de la Universidad del País Vasco, Departamento de Fisiología). Recuperado de <http://www.sinergia-web.com/archivos/inmunologiaydeporte.pdf>

## 7. ANEXOS

<b>Radicales libres</b>	Peróxido de hidrógeno, anión superóxido, peroxinitrito
<b>Metaloproteasas</b>	MMP-2, MMP-3, MMP-9
<b>Mediadores lipídicos</b>	Prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas, factor activador de plaquetas (PAF)
<b>Proteasas plasmáticas</b>	Complemento, cininas Sistema coagulación y fibrinólisis
<b>Factor activador de plaquetas</b>	PAF
<b>Péptidos y aminos</b>	Histamina, serotonina, neuropéptidos
<b>Citoquinas proinflamatorias</b>	IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN $\delta$ , TNF $\alpha$
<b>Quinocinas</b>	IL-8, Eotaxina

Tabla 1. Mediadores musculares ejercicio y entrenamiento físico

<b>Polifenoles</b>	<b>Dosis</b>	<b>Pre- carga</b>
<b><i>Quercitina</i></b>	1000 mg/día	5 días
	500 mg/día	7 días
	1000 mg/día	5 días
	1000 mg/día	2 semanas
	600 mg/día	6 semanas
	1000 mg/día	2 semanas
<b><i>Zumo Concentrado</i></b>		
<i>Granada</i>	260 mg/día	7 días
<i>Aronia</i>	35 mg/día	Campo entrenamiento
<i>Cereza</i>	600 mg/día	3 días
<i>Cereza</i>	300 mg/día	7 días
<i>Fruta/ baya/ vegetal</i>	No declarado	1 mes
<b><i>Extractos</i></b>		
<i>Lichi (fruta China)</i>	200 mg/día	30 días
<i>Uva</i>	400 mg/día	30 días
<i>Té verde</i>	640 mg/día	1 mes
<i>Hoja de alcachofa</i>	1200 mg/día	5 semanas

Tabla 2. Contenidos de los suplementos de polifenoles tomados antes del ejercicio