



Efecto de la fisioterapia sobre el sistema inmunitario en enfermedades crónicas no transmisibles

Arenas-Padilla Marina^{1*} y Paco-Quiroz Héctor Miguel²

1. Universidad Estatal de Sonora.
Docente PE Lic. en Fisioterapia.

 0000-0002-9245-2121

2. Universidad Estatal de Sonora.
Lic. en fisioterapia, profesor de
teoría y prácticas.

 0009-0004-6112-0126

*Autor de correspondencia:
marina.arenas@ues.mx

Recibido: mayo 2024

Aceptado: agosto 2024

Publicado: noviembre 2024

DOI: 10.5281/zenodo.14270264



Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

RESUMEN

El sistema inmunitario juega un papel clave en el desarrollo y curso de la gran mayoría de las enfermedades, inclusive en las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) que encabezan la mortalidad a nivel mundial. Depende de la respuesta inmune la evolución del organismo ante una pérdida de homeostasis. Para lograr un estado óptimo de salud, la respuesta inmunitaria debe mantenerse en balance, tanto de factores internos como externos. Estudios señalan que es posible modular la respuesta inmunitaria a través de la terapia física en las ENT; ya que la respuesta inmunitaria y la diabetes están ligadas, los niveles elevados de glucosa incrementan el metabolismo, lo que promueve la producción de citocinas pro-inflamatorias; por otra parte, las respuestas inmunes innatas y adaptativas desempeñan un rol esencial en el desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares. También existen hallazgos que demuestran la capacidad de la terapia física para modificar parámetros inmunitarios en estos pacientes, al efectuar cambios en las poblaciones linfocíticas y en los recuentos de neutrófilos, activación de fagocitosis en macrófagos M1 y M2 e inducir actividad antitumoral. La fisioterapia tiene un gran campo de acción en la atención primaria de ENT por lo que, es importante considerar el impacto de las distintas modalidades fisioterapéuticas con la posibilidad de la modificación de parámetros bioquímicos y metabólicos claves para la salud.

Palabras clave: Sistema inmunitario, fisioterapia, salud, enfermedades no transmisibles

ABSTRACT

The immune system plays a key role in the development and course of most diseases, including chronic non-communicable diseases (NCD), which lead to worldwide mortality. The organism's evolution against the loss of homeostasis depends on the immune response. To achieve optimal health, the immune response must be kept in balance; both internal and external factors can modulate this response. Different studies have shown that it is possible to modulate the immune response through physical therapy in NCD. The immune response and diabetes are linked; high glucose levels increase metabolism, which promotes the production of pro-inflammatory cytokines. Conversely, innate and adaptive immune responses play an essential role in the development and progression of cardiovascular diseases. It has been demonstrated the ability of physical therapy to modify immune parameters in these patients through changes in lymphocyte populations, in neutrophil counts, activate phagocytosis in M1 and M2 macrophages and induce antitumor activity. Physiotherapy has a large field of action in primary care for NCD; it is important to consider the impact that different physiotherapy modalities have on health with the possibility of modifying key biochemical and metabolic parameters for health.

Keywords: Immune system, physiotherapy, health, non-communicable diseases.

Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles o enfermedades no transmisibles (ENT) son el resultado de una combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y de comportamiento. Los principales tipos de ENT son las enfermedades cardiovasculares (infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares), los cánceres, las enfermedades respiratorias crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma) y la diabetes. Las ENT encabezan la lista de enfermedades que causan mayor número de muertes a nivel mundial, con un total del 71%. En América son 5.5 millones de decesos por ENT cada año, donde 2.2 millones mueren antes de cumplir 70 años. Por tal motivo, las ENT representan un problema de salud pública mundial, y es por tal que se suman esfuerzos internacionales en medidas de vigilancia, prevención y control por parte del personal de salud¹.

El sistema inmunitario representa un papel primordial en el desarrollo y evolución de la mayoría de las enfermedades, el estado inmunitario del ser humano es clave en el mantenimiento de la salud. Además de las funciones que se le atribuyen tradicionalmente al sistema inmunitario de conferir protección antiinfecciosa y antineoplásica, también interviene en la regulación de la homeostasis metabólica sistémica. Esta interrelación entre los sistemas inmunitario y metabólico es esencial para promover la "salud metabólica" a lo largo de la vida de un organismo, así como también es fundamental en su adaptación al ambiente en constante cambio y a la disponibilidad nutricional. Las perturbaciones en la interacción inmunometabólicas contribuyen a la tendencia de desarrollar estados metabólicos alterados que pueden culminar en trastornos metabólicos como: desnutrición, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y otras características del síndrome metabólico. Los reguladores de las interacciones inmunometabólicas incluyen la genética del huésped, el estado nutricional y el microbioma intestinal².

Por otra parte, la fisioterapia posee la función de diagnosticar y gestionar disfunciones del movimiento, con el fin de mejorar habilidades físicas y funcionales. Recomienda también el desarrollo de actividades para restaurar, mantener y promover no solo la función física, sino el bienestar y la calidad de vida óptima en lo que se refiere al movimiento y a la salud³.

Sin embargo, a la fisioterapia se le vincula solo con el nivel terciario, es decir, como sinónimo de rehabilitación física y ha sido vista como aquella profesión que estudia, previene y trata trastornos cinéticos de los órganos y sistemas del cuerpo⁴. Desde esta perspectiva, la salud humana se centra en la anatomía y fisiología, mientras que la kinesiología, biomecánica y el movimiento humano depende de la función biológica. En este sentido, los sistemas de salud tienden a ser unidimensionales, es decir, se han enfocado en tratar los aspectos biológicos en la enfermedad. Esta perspectiva resulta limitada y obsoleta frente a los actuales desafíos sociales y sanitarios. Hoy en día, en el abordaje de la fisioterapia y la salud, se observa el giro que engloba un ámbito más amplio de la salud y las responsabilidades del profesional en fisioterapia frente a los problemas sanitarios y sociales⁵. Un fisioterapeuta a través de la implementación de programas diseñados para incrementar la actividad física en adultos previamente sedentarios o mediante la aplicación de terapias específicas que conlleven al aumento de la fuerza, resistencia y flexibilidad muscular y a mejorar la condición cardiorrespiratoria de una persona, así como con patrones fundamentales en la lucha contra la obesidad, la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, el cáncer, el síndrome metabólico y la diabetes tipo II. Es importante mencionar que, también se ha identificado la contribución potencial de los fisioterapeutas en abordar todos los factores de riesgo asociados con las ENT, no solo los niveles de actividad física⁶.

En la actualidad, los esfuerzos en salud se enfocan en la atención de las cuatro principales ENT, en las que es vital la contribución del fisioterapeuta, tanto en la prevención como en la rehabilitación. El fisioterapeuta también participa en la rehabilitación de otras ENT, siendo enfermedades con altos niveles de discapacidad como osteoartritis, osteoporosis y artritis reumatoide; enfermedades neurológicas, como esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson; así como enfermedades mentales, como Alzheimer y demencia senil⁷.

Enfermedades no transmisibles

Una enfermedad no transmisible (ENT) es una condición médica o enfermedad considerada no infecciosa. Las ENT pueden referirse a enfermedades crónicas, las cuales duran largos períodos de tiempo y que progresan de manera lenta. A veces, las ENTs culminan con muertes rápidas como en el caso de las enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, derrame cerebral, cáncer, diabetes, insuficiencia renal crónica, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, cataratas, entre otras. Por otra parte, aunque las ENT se utilizan como sinónimo de enfermedad crónica es incorrecto, ya que las ENT se distinguen solo por su causa no infecciosa y no por su duración. Las ENTs son la principal causa de muerte a nivel global. Las ENTs se deben en gran medida a cuatro factores de riesgo conductuales que se han afianzado de forma generalizada como parte de la transición económica, los rápidos procesos de urbanización y los modos de vida del siglo XXI: el consumo de tabaco, las dietas malsanas, la inactividad física y el uso nocivo del alcohol. Algunos factores de riesgo son el estilo de vida, el medio ambiente y los antecedentes familiares, es decir, aumentan la probabilidad de padecer ciertas ENTs. Cada año al menos 6 millones de personas mueren por causas relacionadas al consumo de tabaco y unos 2.8 millones por complicaciones derivadas por el sobrepeso. El colesterol alto causa unas 2.6 millones de muertes y de 7.5 millones por hipertensión¹.

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 se está presentando de forma epidémica en la mayoría de los países, sobre todo en los de bajos recursos económicos, por ello, es considerada un verdadero problema de Salud Pública a nivel mundial. Es una de las ENT de mayor prevalencia en los cuadros de salud de numerosos países, responsable de múltiples complicaciones agudas y crónicas, severas limitaciones y discapacidad en quienes la padecen⁸.

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial después de las enfermedades cardíacas y, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2015 ocasionó 8.8 millones de defunciones, esto es, una de cada seis muertes en el mundo se debe a esta enfermedad. El impacto es mayor en países en desarrollo, donde ocurre cerca del 70 % de todas las muertes por cáncer⁹.

Rol del sistema inmunitario en enfermedades no transmisibles

La inflamación es un proceso evolucionado antiguo, que implica la activación, el reclutamiento y la acción de las células de la inmunidad innata y adaptativa. Se destaca por su papel principal en la defensa del huésped contra los patógenos, la inflamación es igual de importante para la reparación, regeneración y remodelación de los tejidos, y las formas sutiles de inflamación son esenciales para la regulación de la homeostasis tisular¹⁰.

Las vías de señalización celular entre la respuesta inmunitaria y la diabetes están ligadas, en los islotes pancreáticos los niveles elevados de glucosa incrementan la actividad metabólica, lo que promueve la producción de IL-1 β y esto tiene como consecuencia la producción de citocinas proinflamatorias¹¹. En varios estudios se demostró que este padecimiento tiene consecuencias sobre la función del sistema inmunitario^{12,13}. Algunas de las fallas se presentan en funciones específicas de grupos celulares leucocitarios determinados. En diabetes hay inhibición del reclutamiento leucocitario, también se observó disfunción en neutrófilos, y por ende un déficit en el reconocimiento y combate ante microorganismos patógenos. JNK1 e IKK β , son moléculas de señalización celular que activan varios genes relacionados con la respuesta inflamatoria, lo cual genera resistencia a la insulina, estas vías se encuentran activas durante la obesidad¹². Así mismo se encontró que, niveles elevados del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en tejido adiposo de ratones obesos está asociado con la resistencia a insulina de estos¹³. La respuesta inmunitaria inflamatoria causada por la apoptosis de adipocitos y la infiltración de macrófagos es potenciada por las respuestas de linfocitos T CD4+ y CD8+ patogénicos y macrófagos de tipo M1 CD11c+ en el tejido adiposo obeso, esto exacerba la inflamación del tejido adiposo y la resistencia a la insulina periférica^{14,15}.

Las respuestas inmunes innatas y adaptativas tienen un papel esencial en el desarrollo y progresión de muchas enfermedades cardiovasculares. El concepto de aterosclerosis, causa principal de enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, se acepta en general como enfermedad inflamatoria crónica. La inflamación también está involucrada en la fisiopatología de la fibrilación auricular, la cual es la arritmia cardíaca más común. Los defectos en la resolución de la inflamación promueven la progresión de la aterosclerosis, y las respuestas inmunitarias alteradas pueden conducir a una remodelación cardíaca después de un infarto de miocardio¹⁶.

Intervenciones fisioterapéuticas en enfermedades no transmisibles y sus complicaciones secundarias

La fisioterapia trata pacientes diabéticos con complicaciones alarmantes, un ejemplo de ello es la amputación de una de las extremidades inferiores a causa del deterioro de un pie diabético, por tanto, el manejo que se puede dar desde el servicio de fisioterapia abarca los tres niveles de atención: en el primer nivel con terapias y ejercicios que mejoren la condición cardiopulmonar, el aporte sanguíneo adecuado de miembros inferiores en beneficio de la fuerza muscular, movilidad articular, elasticidad y resistencia, para un óptimo control metabólico de la enfermedad. En nivel secundario de prevención se manejan técnicas de termoterapia, se aplica calor al abdomen, muslos o región lumbar; la sangre caliente de la zona lumbar pasa al centro vasomotor, deprime su acción y produce relajación y dilatación de todos los vasos sanguíneos de las extremidades. El calor nunca debe aplicarse a los pies o a las piernas, ya que solo produce una vasodilatación local, la cual, sin un aporte sanguíneo, origina lesiones tisulares. En la prevención terciaria se inicia un proceso de rehabilitación adecuada de los pacientes que sufrieron amputaciones. De acuerdo con la valoración y condición del paciente se llevan a cabo las siguientes actividades: realización del vendaje del miembro residual para conseguir y dar la forma deseada al muñón; ejercicios de fortalecimiento para la extremidad afectadas; ejercicios para ampliar y conservar el arco articular y de sensibilización del muñón; ejercicios de corrección postural frente al espejo; entrenamiento de marcha entre barras paralelas; entrenamiento de la marcha con banquillos, muletas y otros aditamentos utilizados para la marcha dentro y fuera de paralelas; cuclillas con el miembro indemne y entrenamiento del equilibrio¹⁷.

Existe evidencia que sugiere que las intervenciones con ejercicios son clínicamente efectivas y pueden contribuir en la disminución de los efectos secundarios de los tratamientos de cáncer. El ejercicio puede mejorar la calidad de vida general, así como la capacidad física y reducir la fatiga en pacientes con cáncer de mama; la actividad física también mejora la capacidad cardiorrespiratoria, lo que favorece al paciente con cáncer¹⁸.

Efecto de la fisioterapia sobre el sistema inmunitario

Las respuestas inmunitarias pueden ser inducidas, amplificadas, se atenúan o previenen, ya sea por medio de factores químicos o físicos de acuerdo con los objetivos terapéuticos. La inmunomodulación, se define como el ajuste regulador del sistema inmunitario. El organismo cuenta con mecanismos propios para regular la respuesta inmune, esto es con la finalidad de lograr la homeostasis, dada la influencia del sistema inmunitario en el curso de una enfermedad. Estos ajustes consisten en distintos mecanismos, desde cambios en poblaciones celulares leucocitarias, expresión de moléculas de membrana celular o de señalización celular, producción de citocinas y quimiocinas.

Las terapias físicas podrían influir en el sistema inmunitario, su efecto radica en la influencia sobre los elementos que lo componen; también se documentó la capacidad de la terapia física de modificar parámetros inmunitarios en pacientes con enfermedades cerebrovasculares. Los autores observaron que la proporción de linfocitos CD4+ aumentó significativamente, pero la de células CD8+ disminuyó en los pacientes participantes de un programa de rehabilitación, lo que resultó en un aumento en la proporción de linfocitos

CD4+/CD8+. Estos hallazgos sugieren que el ejercicio físico puede activar el sistema inmunitario, sobre todo la función de las células T¹⁹. Las poblaciones de linfocitos T en enfermedades infecciosas tiene un papel crucial, las cuales son recurrentes y representan un factor de complicación en pacientes con enfermedades cerebrovasculares.

Los leucocitos como neutrófilos, macrófagos y células dendríticas se relacionan con la primera línea de defensa ante agentes patógenos. En los estudios de entrenamiento con ejercicios aeróbicos de resistencia, los recuentos de neutrófilos disminuyeron después de la terapia de ejercicio en aquellos con enfermedades crónicas y estados inflamatorios²⁰. El cambio en el número de neutrófilos en la sangre fue rápido y elevado después de la primera vez de hacer el ejercicio agudo, seguido de un segundo aumento tardío unas horas más tarde, que fue asociado tanto con la duración como con la intensidad del ejercicio^{20, 21}. Estos efectos inmediatos y tardíos de leucocitosis neutrofílica inducida por ejercicio están mediados, respectivamente, por catecolaminas y cortisol²². La capacidad de adherirse al endotelio es el paso inicial de la migración de los neutrófilos a sitios de infección o lesión. Sin embargo, el ejercicio de intensidad aguda mejora la quimiotaxis y fagocitosis de neutrófilos, pero no su capacidad para adherirse al endotelio. La serie aguda de ejercicio podría reducir la explosión oxidativa y desgranulación de neutrófilos en respuesta a la estimulación bacteriana que puede persistir mucho tiempo. Además, este ejercicio podría aumentar la fagocitosis de neutrófilos no estimulada, desgranulación y actividad de explosión oxidativa²³.

Los monocitos son un tipo de leucocitos que circulan en la sangre y migran hacia los tejidos, donde maduran y pasan a ser macrófagos y células dendríticas mieloides. Estas células son esenciales en la regeneración de tejidos, recuperación y reparación por medio de los procesos de fagocitosis y la estimulación de células mini satélite. Existen dos poblaciones principales de monocitos, clásica (CD14hiCD16-) y no clásica (CD14lowCD16+ o CD14hiCD16+). En la inflamación por monocitos no clásicos (CD14lowCD16+), los cuales tienen mayor expresión de TLR4, son impulsados por TNF- α ²⁴. El ejercicio regular parece reducir el número de monocitos inflamatorios (CD14lowCD16+) en sangre en estado de reposo. Las personas con entrenamiento físico exhiben un porcentaje más bajo de monocitos inflamatorios, expresión de TLR4 y una respuesta reducida de los monocitos inflamatorios a los lipopolisacáridos (LPS)²⁵.

Los macrófagos se pueden dividir en dos estados: macrófagos M1 y M2. Los macrófagos M1 siempre producen IL-6, óxido nítrico y TNF, que es un estado inflamatorio, mientras que los macrófagos M2 producen citocinas antiinflamatorias y arginasa²⁶. Ya que hay pocos macrófagos en la sangre y la mayoría maduran en el tejido, los estudios del ejercicio agudo y los macrófagos en humanos son limitados. En estudios con animales, el ejercicio prolongado podría reducir la capacidad de presentación de antígenos de los macrófagos y la expresión de MHC II de superficie^{27,28}. Se informó que en el ejercicio agudo tiene un potente estímulo sobre la fagocitosis de los macrófagos M1 y M2, metabolismo del nitrógeno, quimiotaxis, actividad antitumoral, y oxígeno reactivo²⁹.

Por otra parte, se demostró que el tratamiento con quimioterapia crea un ambiente celular pro-inflamatorio. Sin embargo, los ejercicios de entrenamiento de resistencia y entrenamientos con intervalos de alta densidad, durante las sesiones de quimioterapia, son intervenciones efectivas para reducir la inflamación inducida por el tratamiento y la fatiga posterior. El efecto beneficioso del ejercicio sobre la fatiga parecía estar parcialmente mediado por IL-6 y CD8a³⁰.

El ejercicio está asociado con la liberación de miosinas de los músculos que se contraen. Una de las miosinas clave es IL-6, que también se conoce por su amplia gama y, a veces, tiene efectos contrastantes dentro del sistema inmunitario. Se describe que la IL-6 es proinflamatoria en entornos de infecciones bacterianas e inflamación crónica, sin embargo, actúan como antiinflamatorios al inhibir el TNF- α y la IL-1, y la activación de la inmunosupresora IL-10³¹. Durante el ejercicio, el nivel plasmático de IL-6 aumenta rápido en una manera dependiente de la intensidad, a través de la liberación de músculos relacionados con el ejercicio³².

Por otra parte, Hunckler y De Mel (2022), revisaron y discutieron sobre la terapia de electroestimulación (EE) y los eventos involucrados en la cicatrización de heridas. La cicatrización eficaz de las heridas sigue siendo un desafío clínico y las complicaciones asociadas con el deterioro de la rehabilitación de las heridas conllevan una gran carga financiera, así como un impacto negativo en el estilo de vida del paciente. Entre las heridas crónicas, la mayor prevalencia se encuentra en las categorías de úlcera venosa de la pierna, herida del pie/pierna diabética (UPD) y úlcera por presión. Varios estudios han comprobado el efecto de la EE sobre el proceso de inflamación. La EE induce una respuesta inflamatoria más rápida³³ y un aumento de la vasodilatación³⁴ con aumento la oxigenación de los tejidos³⁵, el flujo sanguíneo durante la fase de proliferación³⁵⁻³⁸. La electroestimulación genera un aumento de la angiogénesis^{37, 39-41}, formación de matriz de colágeno^{35,40,42}, contracción de la herida^{41,43} y re-epitelización^{41,44}. Para concluir, durante la fase de remodelación⁴¹, el aumento de la actividad celular produce una remodelación avanzada a nivel sistémico. El efecto de la estimulación eléctrica (EE) probadas in vitro en diferentes tipos de células y revisada su implicación en la cicatrización de heridas, como macrófagos, fibroblastos, células epidérmicas, bacterias^{21, 23} y células endoteliales, mostraron cambios en la migración, proliferación y orientación celular, aumentó en la síntesis de proteínas y ADN y efectos antibacterianos⁴⁵.

Conclusión

La inclusión de la fisioterapia en la atención primaria de la salud propone un panorama más allá del efecto farmacológico, sobre todo en las enfermedades que encabezan las principales causas de muerte a nivel mundial. Es de gran importancia comprender cómo impacta la fisioterapia en el sistema inmunitario, se debe tener en cuenta el papel clave que desempeña en el transcurso de la mayoría de las patologías. El sistema inmune define incluso la aparición de algunas enfermedades y cómo estas pueden cesar o desarrollarse. Existen pocos estudios sobre los aspectos inmunitarios que se modifican por efecto de la fisioterapia, razón por lo cual, es necesario incursionar en elucidar los mecanismos de acción por los cuales la fisioterapia aporta sus beneficios a nivel celular y de esta manera buscar mejores alternativas terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Zmora N, Bashardes S, Levy M, Elinav E. The Role of the Immune System in Metabolic Health and Disease. *Cell Metab.* 2017;25(3):506–21.
3. Guide to Physical Therapist Practice. Second Edition. American Physical Therapy Association. *Phys Ther.* enero de 2001;81(1):9–746.
4. Prieto Rodríguez SP, Adriana Naranjo Polania. EL CUERPO, EN EL CAMPO DE ESTUDIO DE LA FISIOTERAPIA. *Rev Fac Med* [Internet]. 2005; Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=576363929002>
5. Bispo Júnior JP. La fisioterapia en los sistemas de salud: marco teórico y fundamentos para una práctica integral. *Salud Colect.* el 17 de enero de 2022;17:e3709.
6. O'Donoghue G, Cunningham C, Murphy F, Woods C, Aagaard-Hansen J. Assessment and management of risk factors for the prevention of lifestyle-related disease: a cross-sectional survey of current activities, barriers and perceived training needs of primary care physiotherapists in the Republic of Ireland. *Physiotherapy.* 2014;100(2):116–22.
7. Bury T, Moffat M. Physiotherapists have a vital part to play in combatting the burden of noncommunicable diseases. *Physiotherapy.* 2014;100(2):94–6.
8. Murillo Sevillano I. Diabetes mellitus. Algunas consideraciones necesarias. *Medisur.* 2018;16(4):614–7.
9. Bejarano M. Impacto de la mortalidad por cáncer. *Rev Colomb Cir.* el 24 de octubre de 2018;33(4):338–9.
10. Greten FR, Grivnenkov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity.* julio de 2019;51(1):27–41.
11. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol.* diciembre de 2019;19(12):734–46.
12. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* el 12 de mayo de 2020;16(5):442–9.
13. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science.* enero de 1993;259(5091):87–91.
14. Berbudi A, Surendar J, Ajendra J, Gondorf F, Schmidt D, Neumann AL, et al. Filarial Infection or Antigen Administration Improves Glucose Tolerance in Diet-Induced Obese Mice. *J Innate Immun.* 2016;8(6):601–16.
15. Chawla A, Nguyen KD, Goh YPS. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* noviembre de 2011;11(11):738–49.
16. Fernández-Ruiz I. Immune system and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* septiembre de 2016;13(9):503–503.
17. Wang J, Liu S, Li G, Xiao J. Exercise regulates the immune system. *Phys Exerc Hum Health.* 2020;395–408.

18. Asimakos A, Toumpanakis D, Karatza MH, Vasileiou S, Katsaounou P, Mastora Z, et al. Immune cell response to strenuous resistive breathing: comparison with whole body exercise and the effects of antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* febrero de 2018; Volume 13:529–45.
19. Freidenreich DJ, Volek JS. Immune responses to resistance exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2012;18:8–41.
20. Robson PJ, Blannin AK, Walsh NP, Castell LM, Gleeson M. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med.* 1999;20(02):128–30.
21. Peake JM. Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. *Exerc Immunol Rev.* 2002;8:49–100.
22. McCarthy DA, Macdonald I, Grant M, Marbut M, Watling M, Nicholson S, et al. Studies on the immediate and delayed leucocytosis elicited by brief (30-min) strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1992;64(6):513–7.
23. Peake J, Suzuki K. Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress. *Exerc Immunol Rev.* 2004;10(1):129–41.
24. Skinner NA, MacIsaac C, Hamilton JA, Visvanathan K. Regulation of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 on CD14^{dim}CD16⁺ monocytes in response to sepsis-related antigens. *Clin Exp Immunol.* 2005;141(2):270–8.
25. Flynn MG, McFarlin BK, Phillips MD, Stewart LK, Timmerman KL. Toll-like receptor 4 and CD14 mRNA expression are lower in resistive exercise-trained elderly women. *J Appl Physiol.* noviembre de 2003;95(5):1833–42.
26. Mills CD, Ley K. M1 and M2 Macrophages: The Chicken and the Egg of Immunity. *J Innate Immun.* 2014;6(6):716–26.
27. Ceddia MA, Woods JA. Exercise suppresses macrophage antigen presentation. *J Appl Physiol.* el 1 de diciembre de 1999;87(6):2253–8.
28. Woods J, Ceddia M, Kozak C, Wolters B. Effects of Exercise on the Macrophage MHC II Response to Inflammation. *Int J Sports Med.* agosto de 1997;28(06):483–8.
29. Okutsu M, Suzuki K, Ishijima T, Peake J, Higuchi M. The effects of acute exercise-induced cortisol on CCR2 expression on human monocytes. *Brain Behav Immun.* octubre de 2008;22(7):1066–71.
30. Hiensch AE, Mijwel S, Bargiela D, Wengström Y, May AM, Rundqvist H. Inflammation Mediates Exercise Effects on Fatigue in Patients with Breast Cancer. *Med Sci Sports Exerc.* marzo de 2021;53(3):496–504.
31. Cullen T, Thomas AW, Webb R, Hughes MG. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Appl Physiol Nutr Metab.* agosto de 2016;41(8):803–8.
32. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF- α expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2002;283(6):E1272–8.
33. Taskan I, Zyzagani I, Tercan M, Karda?? HY, Balkanli S, Saraymen R, et al. A Comparative Study of the Effect of Ultrasound and Electrostimulation on Wound Healing in Rats: *Plast Amp Reconstr Surg.* septiembre de 1997;100(Supplement 1):966–72.
34. Goldman R, Rosen M, Brewley B, Golden M. Electrotherapy Promotes Healing and Microcirculation of Infrapopliteal Ischemic Wounds: A Prospective Pilot Study. *Adv Skin Wound Care.* 2004;17(6):284–94.

35. Reger SI, Hyodo A, Negami S, Kambic HE, Sahgal V. Experimental Wound Healing with Electrical Stimulation. *Artif Organs*. mayo de 1999;23(5):460-2.
36. Ud-Din S, Perry D, Giddings P, Colthurst J, Zaman K, Cotton S, et al. Electrical stimulation increases blood flow and haemoglobin levels in acute cutaneous wounds without affecting wound closure time: evidenced by non-invasive assessment of temporal biopsy wounds in human volunteers. *Exp Dermatol*. 2012;21(10):758-64.
37. Ud-Din S, Sebastian A, Giddings P, Colthurst J, Whiteside S, Morris J, et al. Angiogenesis is induced and wound size is reduced by electrical stimulation in an acute wound healing model in human skin. *PloS One*. 2015;10(4):e0124502.
38. Franco O, Paulitsch F, Pereira A, Teixeira A, Martins C, Silva A, et al. Effects of different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on venous vascular reactivity. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47:411-8.
39. Borba GC, Hochman B, Liebano RE, Enokihara MM, Ferreira LM. Does preoperative electrical stimulation of the skin alter the healing process? *J Surg Res*. 2011;166(2):324-9.
40. Morris KA, McGee MF, Jasper JJ, Bogie KM. Evaluation of electrical stimulation for ischemic wound therapy: a feasibility study using the lapine wound model. *Arch Dermatol Res*. 2009;301: 323-7.
41. Sebastian A, Syed F, Perry D, Balamurugan V, Colthurst J, Chaudhry IH, et al. Acceleration of cutaneous healing by electrical stimulation: Degenerate electrical waveform down-regulates inflammation, up-regulates angiogenesis and advances remodeling in temporal punch biopsies in a human volunteer study. *Wound Repair Regen*. 2011;19(6):693-708.
42. Talebi G, Torkaman G, Firoozabadi M, Shariat S. Effect of anodal and cathodal micro-amperage direct current on the skin wound healing: A biomechanical and histological study. *J Biomech*. 2007;40): S662.
43. Bayat M, Asgari-Moghadam Z, Maroufi M, Rezaie FS, Rakhshan M. Experimental wound healing using micro amperage electrical stimulation in rabbits. *J Rehabil Res Dev*. 2006;43(2):219-26.
44. Wirsing PG, Habrom AD, Zehnder TM, Friedli S, Blatti M. Wireless micro current stimulation—an innovative electrical stimulation method for the treatment of patients with leg and diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2015;12(6):693-8.
45. Hunckler J, De Mel A. A current affair: electrotherapy in wound healing. *J Multidiscip Healthc*. abril de 2017; Volumen 10:179-94.