

Evaluación de actividad física como coadyuvante terapéutico para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión.

Diego Fernández-Lázaro^{1,2}, Nuria Hernández-Burgos^{1,3}, Raúl Cobreros Mielgo⁴
y Sandra García-Lázaro⁵

¹Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Valladolid, Campus de Soria, 42003 Soria, España.

²Grupo de Investigación en Neurobiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.

³Servicio de Medicina Interna, Hospital Enrest Luch Martín, Calatayud, España.

⁴Departamento de Fisioterapia, Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, Campus de Vegazana, León, España.

⁵Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Valladolid, Campus de Soria, Soria, España.

Palabras clave: actividad física; enfermedad inflamatoria intestinal; coadyuvante terapéutico; fatiga; biomarcadores; calidad de vida.

Resumen. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). El tratamiento farmacológico en la EII presenta pérdida de eficacia y efectos secundarios, por esta razón es necesario el planteamiento de estrategias alternativas, como la práctica de actividad física (AF), como coadyuvante terapéutico. El propósito de este estudio fue evaluar la efectividad de las intervenciones de AF como herramienta para aumentar la condición física, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y mejorar la sintomatología en pacientes con EC y CU, identificando el componente de AF óptimo. Se realizó una revisión mediante una búsqueda en las bases electrónicas de datos Medline (PubMed), SciELO y Cochrane Library Plus, que incluyó ensayos controlados aleatorios de los últimos 10 años que relacionaran la EII y la AF, hasta el 31 de enero de 2022. Se incluyeron 4 estudios con un total de 133 pacientes. La realización de AF de pacientes con EII (CU y EC) aumentó ($p > 0.05$) la capacidad física, la masa muscular esquelética, la densidad mineral ósea y la CVRS, incrementando significativamente ($p < 0,05$) el estado de ánimo. Además, disminuyó significativamente ($p < 0,05$) la inflamación intestinal y las manifestaciones extraintestinales. Se observó una tendencia de reducción ($p > 0,05$) de la fatiga, la tensión arterial y la restauración de la microbiota. La AF moderada y realizada regularmente durante un mínimo de 8 semanas, favorece la mejoría del paciente con EII a nivel físico, psicológico, la CVRS y la sintomatología.

Evaluation of physical activity as a therapeutic adjuvant for patients with inflammatory bowel disease: A systematic review.

Invest Clin 2022; 63 (3): 304 – 322

Key words: physical activity; inflammatory bowel disease; therapeutic adjuvant; fatigue; biomarkers. quality of life.

Abstract. Inflammatory bowel disease (IBD) includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Pharmacological treatment in IBD presents a loss of efficacy and side effects, inviting to consider alternative strategies, such as the practice of physical activity (PA), as a therapeutic adjuvant. The purpose of this review was to evaluate the effectiveness of PA interventions as a tool to increase physical fitness, and health-related quality of life (HRQoL) and improve the symptomatology in patients with CD and UC, identifying the optimal PA component. The review was performed, by searching the electronic databases Medline (PubMed), SciELO, and Cochrane Library Plus, including randomized controlled trials from the last 10 years that related to IBD and PA, until January 31, 2022. We found four studies with a total of 133 patients. The performance of PA in patients with IBD (UC and CD) increases ($p > 0.05$) physical capacity, skeletal muscle mass, bone mineral density, and HRQoL, significantly ($p < 0.05$) increasing mood. In addition, it significantly ($p < 0.05$) decreases intestinal inflammation and extraintestinal manifestations. A trend of reduction ($p > 0.05$) of fatigue, blood pressure, and microbiota restoration was observed. Moderate PA and performed regularly for a minimum of eight weeks, favors the improvement of the IBD patient at the physical, psychological, HRQoL, and symptomatology levels.

Recibido: 13-04-2022 Aceptado: 24-06-2022

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un conjunto de enfermedades crónicas, idiopáticas y autoinflamatorias. La EII incluye, principalmente, dos trastornos de etiología desconocida que son: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU)^{1,2}. La EC y la CU están asociadas a factores genéticos, estímulos ambientales y alteraciones del sistema inmunológico, lo que condiciona una exacerbación desequilibrada de la respuesta inmune e inflamatoria en la mucosa intestinal en sujetos genéticamente predispuestos, jugando un papel re-

levante en ellos los factores ambientales³⁻⁵. Ambas enfermedades pueden aparecer en adolescentes y adultos y afectan por igual a hombres y mujeres. La prevalencia es de 318,5/100.000 habitantes – año en EC y 286,3/100.000 habitantes – año en CU, y la incidencia es de 23,82/100.000 habitantes – año en EC y 57,7/100.000 habitantes – año en CU para los países desarrollados. A nivel mundial aproximadamente cinco millones de personas entre los 15 y los 35 años están afectadas de EC y CU⁶⁻⁸. En España se ha observado un aumento de su incidencia en los últimos años con un 42,2% de casos de EC y 87,8% de CU (7). Estas elevadas cifras

posicionan a la EII como un problema importante de salud pública y, además, supone una elevada carga a los sistemas de salud ⁹.

La EII es una enfermedad crónica y hasta la fecha no se ha descubierto ningún tratamiento que sea curativo. No obstante, se dispone de una amplia batería de fármacos que permiten tener un adecuado control de los síntomas; entre ellos, los 5-ASA o los antiinflamatorios esteroideos (AIEs), inmunosupresores como la azatioprina, antibióticos (ciprofloxacina, metronidazol, claritromicina, rifaximina y cotrimoxazol), terapias biológicas como anti-TNF- α (infliximab, adalimumab y golimumab); sin embargo, si estos tratamientos farmacológicos se utilizan durante largos periodos, además de perder eficacia no están exentos de riesgos, reacciones adversas y efectos secundarios sistémicos que complican la salud del paciente con EII¹⁰. En virtud de ello, se hace necesario el planteamiento de alternativas terapéuticas que sean eficaces para el control de la EII y eviten los riesgos asociados a los tratamientos farmacológicos¹¹. En este sentido, se ha descrito la efectividad de la actividad física (AF) como terapia coadyuvante no farmacológica en otras enfermedades crónicas, tales como el cáncer de mama, la enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo II. En estos casos, se ha observado que no solo mejora el rendimiento físico de los pacientes, sino que se reducen los signos clínicos e induce cambios psicológicos asociados tanto a la enfermedad como al tratamiento, consiguiéndose una mejor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) ¹²⁻¹⁸.

De forma general, los niveles habituales de AF en pacientes con EII son muy bajos, lo que repercute en un inadecuado control de la enfermedad e incrementa la recurrencia. Por esta razón, se ha recomendado el entrenamiento regular con ejercicios aeróbicos (AE) y de fuerza (Fz), como terapia complementaria para las personas con EII por sus posibles efectos beneficiosos sobre la condición física, la salud mental y porque ayu-

da a contrarrestar algunas complicaciones específicas de la EII al mejorar la densidad mineral ósea, la respuesta inmunológica, la pérdida de peso, la fatiga, y la inflamación.¹⁹⁻²¹. Por todo lo anterior, en el presente trabajo se revisaron diferentes estudios que evaluaron el efecto de las intervenciones de AF sobre la condición física, la sintomatología, y la CVRS en pacientes con EII (EC o CU) y, además, se trató de identificar el componente de la actividad física más adecuado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

El presente estudio es una revisión narrativa, llevada a cabo entre octubre del 2021 y enero del 2022, cuyo objetivo fue analizar la literatura actualizada sobre las intervenciones de actividad física sobre adultos con EII (EC o CU). La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos electrónicas: Medline (PubMed), SciELO y Cochrane Library Plus. Los términos utilizados en la búsqueda primaria estaban relacionados con la AF y la EII en diferentes combinaciones usando los operadores booleanos "OR" / "AND" como nexo de búsqueda: "Inflammatory bowel disease", "Crohn's disease", "Physical exercise", "Physical activity", "Exercise therapy", "Physical treatment", "Adaptations", "Markers", "Effects", "Analysis", "Biomarkers", "Indicators", "Activity", "Pathways", "Health-related quality of life", "Quality of life", "Inflammation", "Fatigue" and "Microbiota".

Una vez ubicados los artículos en las bases de datos, se cotejaron los títulos de la búsqueda para identificar duplicados y posibles publicaciones que añadir. Posterior a la lectura de cada resumen, se procedió a la revisión a texto completo de los artículos seleccionados.

Criterios de inclusión

La selección de los registros se basó en los siguientes criterios a) Adultos diagnosticados de EII (CU o EC) (excluyendo estudios

en animales y/o *in vitro*), b) Estudios que evaluaron los efectos de una intervención de AF, c) Ensayos clínicos aleatorios (excluyendo registros editoriales, revisiones, notas y cualquier otro estudio no original), d) Estudios que evalúen como resultados (primarios, secundarios o de seguridad) modificaciones físicas, biológicas, psicológicas y de calidad de vida, e) Estudios con información clara sobre la intervención y la duración de la AF, f) Estudios publicados en los últimos 10 años. Los registros que no cumplieran los criterios fueron excluidos de esta revisión narrativa.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se analiza la información respecto a los datos obtenidos en las fuentes de estudio, situación del paciente con EII, diseño de estudio, características de los participantes y protocolo de intervención de AF como medida no farmacológica en pacientes con EII. El diseño de los 4 estudios²²⁻²⁵ incluidos en la revisión son ensayos controlados aleatorios (ECAs). Fueron incluidos un total de 133 adultos diagnosticados de EII (CU o EC); 55 hombres y 78 mujeres ≥ 18 años. Todos los estudios excluían a personas que presentasen alto nivel previo de AF y comorbilidades que impidiesen la práctica de AF propuesta en la intervención de los estudios²²⁻²⁵. Con respecto a la EII, distinguiendo entre EC y CU, se contaba con que todos los pacientes tuviesen en común un bajo nivel de actividad de la enfermedad; es decir, se encontrasen en fase de remisión de la enfermedad. Para ello se tomaron como referencia los biomarcadores clínicos calprotectina fecal (CF) $< 150 \mu\text{g}/\text{g}$ y un índice de actividad de la enfermedad de Crohn *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) < 150 puntos. Esto permitió una adecuada comparación entre los cuatro estudios²²⁻²⁵ al encontrarse los pacientes en el mismo estadio de la enfermedad. Además, Klare y col.²⁴, emplearon como indicador del estado de la enfermedad

el índice de Rachmilewitz (IR) < 11 puntos y Jones y col.²⁵ incluyeron una adherencia farmacológica estable de duración > 4 semanas. La intervención de ejercicio para Cronin y col.²², fue de un total de 24 sesiones en 8 semanas, en el que se sometía a los pacientes a AF AE y de Fz, incluyendo todos los grupos musculares (superior, central e inferior). Tew y col.²³, realizaron un estudio de 36 sesiones en 12 semanas en el que se centraban únicamente en la AF aeróbica, dividiendo el grupo intervención en dos subgrupos, uno de intensidad moderada y otro de alta intensidad. La intervención de Klare y col.²⁴, tuvo una duración de 30 sesiones en 10 semanas en las cuales se realizaba trote o carrera supervisada y controlada como elemento de AF aeróbica. Por otro lado, Jones y col.²⁵, realizaron un estudio de mayor duración con 78 sesiones durante 12 semanas, en el que se realizaba ejercicio de impacto junto con ejercicios de resistencia en cada sesión.

La adherencia a su intervención de AF fue elevada de 68%²², 87.5%²³ y 62%²⁵, el estudio restante no especificó la adherencia de participación²⁴. Tres de los estudios realizaron sus intervenciones con supervisión completa²²⁻²⁴; el estudio de Jones y col.²⁵, en cambio, realizó supervisión gradual que fue disminuyendo conforme avanzaba la intervención.

Los principales resultados y conclusiones de cada uno de los estudios incluidos en esta revisión²²⁻²⁵ se reportan en la Tabla 2. También se observó mejoría en la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardíaca (FC) en reposo en tres de los estudios^{22, 23, 25}, Klare y col.²⁴, fueron los únicos en no indicar sus variaciones. Tew y col.²³ y Jones y col.²⁵, evaluaron la escala de fatiga con Escala de Fatiga para EII (IBD-F), ya que es un problema que afecta a estos pacientes, observando una reducción de esta. El microbioma intestinal únicamente se valoró en el estudio de Cronin y col.²², en el que se observó un aumento de la Archaea α -diversidad, aunque manteniendo los mismos niveles de Archaea β -diversidad.

Tabla 1
Resumen de las características generales de los estudios incluidos en la revisión que investigan el impacto del ejercicio físico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Autor/es – Año – País	Población	Diseño de estudio	Estado de la enfermedad inflamatoria intestinal	Intervención
Cronin y col. ²² 2019 Irlanda	n=20(15♂;5♀) Edad: 25 ± 6,5 años GC: n = 7 (86%♂;14%♀) GAF: n=13 (69%♂;31%♀) Adherencia AF: 87,5% Supervisión completa	Ensayo controlado aleatorizado. Exclusión: comorbilidades que impedirían la práctica de AF, alto nivel previo de AF, brotes de la enfermedad, tratamiento con corticosteroides en las dos semanas previas	Remisión de enfermedad (CF < 150 μg/g; CDAI < 150 puntos)	8 semanas, 3 veces/semana. 24 sesiones. 60 min/sesión 5 min calentamiento AE: 18- 32 min intensidad moderada, 5-7 Escala de Borg 10 puntos. Trote/ carrera en cinta o ciclismo estacionario. Fz: intensidad del 70% del valor de IRM. Progresivo de 15% a 20%. 7 máquinas de resistencia, 3 series * 8 repeticiones – Parte superior del cuerpo: press hombros y pecho, flexiones laterales y remo en Fowler. – Parte inferior del cuerpo: extensión + flexión de pierna, retroceso de glúteo y presión en pierna – Músculos centrales: rizos abdominales y rotación del torso
Tew y col. ²³ 2019 Reino Unido	n = 36 (17 ♂; 19 ♀) Edad: 36 ± 11,2 años Tres grupos de estudio: GC: n = 11 (64%♂;36%♀) AEMI: n = 12 (25%♂;75%♀) ANAI: n = 13 (54%♂;46% ♀) Adherencia AF: 68% Supervisión completa	Ensayo controlado aleatorizado. Exclusión: comorbilidades que impedirían la práctica de AF, alto nivel previo de AF, embarazadas y personas con poca tolerancia a la punción de extracción sanguínea	Remisión de enfermedad (CF < 150 μg/g; CDAI < 150 puntos)	12 semanas, 3 veces/semana. 36 sesiones AF: ciclismo de pierna cicloergómetro. 38 min/sesión AEMI – 28 min/sesión ANAI – 5 min calentamiento (al 15% de IRM) – AEMI: 30 episodios de 1 min al 35% IRM. 30 min FC: 68% del máximo – ANAI: 10 episodios de 1 min al 90% de IRM + 10 episodios de 1 min al 15% de IRM. 20 min FC: 92% del máximo – 3 min enfriamiento al 15% de IRM

Tabla 1. Continuación

Autor/es – Año – País	Población	Diseño de estudio	Estudio de enfermedad inflamatoria intestinal	Intervención
Klare y col. ²⁴ 2015 Alemania	n=30 (8♂ (27%); 22♀ (73%)) Edad: 41,1 ± 14,1 años GC: n= 15 (33% ♂; 67% ♀) GAF: n =15 (20%♂;80% ♀) Adherencia AF: no especificada Supervisión completa	Ensayo controlado aleatorizado. Exclusión: comorbilidades que impedirían la práctica de AF, alto nivel previo de AF y alta actividad de la EII (CDAI ≥220 o RI II)	Pacientes en remisión de enfermedad o en fase activa leve (CDAI ≤150 puntos o IR ≤11 puntos).	10 semanas, 3 veces/semana 30 sesiones AE: trote o carrera progresiva supervisada de intensidad moderada. 2 horas a la semana (40 min/sesión).
Jones y col. ²⁵ 2020 Reino Unido	n = 47 (32♂; 15♀) Edad: 49 ± 3,1 años GC:n=23(33%♂;67%♀) GAF:n=24(30%♂;70%♀) Adherencia AF: 62% Supervisión gradual	Ensayo controlado aleatorizado. Exclusión: comorbilidades que impedirían la práctica de AF, alto nivel previo de AF, intervenciones quirúrgicas importantes recientes, embarazo, participación en ensayos clínicos simultáneos	Pacientes con CF <250µg/g enfermedad levemente activa (CDAI <150 puntos) y medicación estable (>4 semanas de tratamiento)	26 semanas, 3 veces/semana 78 sesiones 5 min calentamiento (aumento de FC y estiramientos dinámicos) Sesión: 50 min de EFim + Fz EFim: 10-15 repeticiones de saltos diferentes + 5 min salto de cuerda Fz: 2-3 series con 10-15 repeticiones para 8 ejercicios diferentes de intensidad moderada-alta. Principales grupos musculares: parte superior, sección media y parte inferior del cuerpo. 5 min enfriamiento estiramientos estáticos

Abreviaturas: (N) Número de participantes; (♂) Hombres; (♀) Mujeres; (±) Más/Menos; (GC) Grupo de control; (%) Porcentaje; (GAF) Grupo de actividad física; (AF) Actividad física; (CF) Calprotectina fecal; (<) Menor de; (µg/g); Microgramos por gramo; (CDAI) Índice de actividad de la enfermedad de Crohn; (Min) Minutos; (AE) Aeróbico; (Fz) Fuerza; (LRM) Una repetición máxima; (*) Signo de multiplicación; (+) Más; (AEMI) Grupo aeróbico moderada intensidad; (ANAII) Grupo anaeróbico alta intensidad; (FC) Frecuencia cardíaca; (EII) Enfermedad inflamatoria intestinal; (≥) Mayor o igual de; (IR) Índice de Rachmi-lewitz; (≤) Menor o igual de; (>) Mayor de; (EFim) Ejercicio de impacto.

Tabla 2. Resumen de la evaluación, los resultados y las conclusiones obtenidas de los estudios incluidos en la revisión que investigan el impacto del ejercicio físico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Autor/es – Año – País	Población	Evaluación	Resultados GAF Vs. GC	Conclusiones
Cronin y col. ²² 2019 Irlanda	n=20 ♂ y ♀ Edad: 25±6,5 años	Resistencia: 70% del valor de IRM. Función física: 5-7 Escala de Borg 10 puntos. Función digestiva: colonoscopia DMO: Rx Función biológica: análisis sangre/heces. CVRS: cuestionario SF-36 Función psicológica: HADS, STAI, BDI-II	<ul style="list-style-type: none"> ↔ VO2max ↓ TA ↓* FC ↔ Estado físico ↔ Fatiga ↑* Grasa corporal ↑ Masa muscular ↓ Inflamación intestinal: - ↓ Citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-6 y TNF-α) - ↑ Citocinas antiinflamatorias (IL-10) - ↓ PCR <p>Microbiota intestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ Archaea α-diversidad - = Archaea β-diversidad = Actividad de la enfermedad ↔ Manifestaciones extraintestinales ↑ DMO ↔ CVRS ↔ Estado de ánimo 	La AF combinada a corto plazo provoca modificaciones beneficiosas en la composición corporal de los pacientes, convirtiéndose en una estrategia económica en la prevención y tratamiento no farmacológico de la EII y los trastornos metabólicos relacionados con ella. Esta terapia mejora la sintomatología de la enfermedad y aporta a los pacientes un incremento en su CVRS.
Tew y col. ²³ 2019 Reino Unido	n=36 (17♂;19♀) Edad: 36 ± 11,2 años	Resistencia: - 15% del valor de 1MR en calentamiento, 35% GEFM, 90% ↓ FC GEFI - FC 68% máx. GEFM, 92% GEFI. Función física: - IPAQ - IBD-F Scale Función digestiva: colonoscopia Función biológica: análisis de sangre/heces Función psicológica: - Cuestionario EQ-5D-5 - Escala HADS	<ul style="list-style-type: none"> ↑* VO2max ↓ TA ↓ FC ↑ Estado físico ↓ Fatiga ↓ Grasa corporal ↑ Masa muscular ↓ Inflamación intestinal - ↔ Citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-6 y TNF-α) - ↔ Citocinas antiinflamatorias (IL-10) - ↔ PCR ↔ Microbiota intestinal ↓ Actividad de la enfermedad ↓ Manifestaciones extraintestinales ↔ DMO ↑ CVRS ↑ Estado de ánimo 	Tanto el AEMI como el ANAI se consideran adecuados en adultos con EC en fase de remisión. Se considera una terapia adyuvante beneficiosa que disminuye la sintomatología intestinal y mejora la CVRS.

Tabla 2. Continuación

Autor/es – Año – País	Población	Evaluación	Resultados GAF Vs. GC	Conclusiones
Klare <i>et al.</i> ²⁴ 2015 Alemania	n=30, 8♂;22♀ Edad: 41,1±14,1 años	Función física: IBDQ-32 Función digestiva: IBDQ-32 CDAI DMO: Rx Función biológica: análisis sangre/heces. Función psicológica: Cuestionario EQ-5D-5	↑VO2max ∅ TA ∅ FC ↑ Estado físico ∅ Fatiga ↓ Grasa corporal ↑ Masa muscular ↓* Inflamación intestinal – ↓ Citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-6 y TNF-α) – ↓ Citocinas antiinflamatorias (IL-10) – ↑ PCR ∅ Microbiota intestinal: ↓* Actividad de la enfermedad ∅ Manifestaciones extraintestinales ↑ DMO ↑ CVRS ↑* Estado de ánimo	La AF realizada de manera continua, es un tratamiento adyuvante indicado para mejorar la CVRS y la sintomatología en los pacientes con EII en fase activa leve. El aumento de PCR puede ser indicativo de la inflamación producida por la práctica inicial de AF, reduciendo el resto de los marcadores inflamatorios.

Tabla 2. Continuación

Autor/es – Año – País	Población	Evaluación	Resultados	Conclusiones
Jones <i>et al.</i> 25 2020 Reino Unido	n = 47 (32♂; 15♀) Edad: 49 ± 3, 1 años	Función física: – IBDQ-32 – Toma de TA y FC – IBD Fatigue Scale Función digestiva: – IBDQ-32 – CDAl DMO; Rx Función biológica: análisis sangre/heces. Función psicológica: – IBDQ-32 – EQ-5D-5	↑VO2max ↔ TA ↓FC ↑ Estado físico ↓ Fatiga ↓ Grasa corporal ↑ Masa muscular ↓* Inflamación intestinal – ϕ Citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-6 y TNF- α) – ϕ Citocinas antiinflamatorias (IL-10) – ↓ PCR ϕ Microbiota intestinal: ↓ Actividad de la enfermedad ↓* Manifestaciones extraintestinales ↑ DMO ↑ CVRS ↑ Estado de ánimo	La AF que combina ejercicio aeróbico que aumente la FC, y ejercicios de impacto, en personas con EI, mejoró su función muscular, su DMO y su CVRS, evidenciando su utilidad en reducir el riesgo de complicaciones futuras y fracturas osteoporóticas.

Abreviaturas: (GAF) Grupo de actividad física; (GC) Grupo de control; (N) Número de participantes; (♂) Hombres; (♀) Mujeres; (\pm) Más/Menos; (TA) Tensión arterial; (FC) Frecuencia cardiaca; (%) Porcentaje; (IRM) Una repetición máxima; (CVRS); Calidad de vida relacionada con la salud; (Rx) Radiografía; (SF-36) Short Form 36 Questionnaire; (HADS) Hospital Anxiety and Depression Scale; (STAI) State Trait Anxiety Inventory; (BDI-II) Beck Depression Inventory II; (VO2max) Consumo máximo de oxígeno; (ϕ) No se especifica; (↓*) Disminución significativa; (↓) Disminución; (↑*) Aumento significativo; (↑) Aumento; (=) No hay cambios; (↔) Sin cambios estadísticamente significativos; (IL) Interleucinas; (TNF- α) Factor de necrosis tumoral Alfa; (PCR) Proteína C reactiva; (AF) Actividad física; (EI) Enfermedad inflamatoria intestinal; (AEM) Grupo aeróbico moderada intensidad; (ANAD) Grupo anaeróbico alta intensidad; (IPAQ) Cuestionario internacional de actividad física-largo; (IBD-F Scale) Escala de fatiga en enfermedad inflamatoria intestinal; (EQ-5D-5) Cuestionario EuroQol-5D; (EC) Enfermedad de Crohn; (IBDQ-32) Cuestionario de 32 ítems sobre calidad de vida para la enfermedad inflamatoria intestinal; (ECG) Electrocardiograma; (CDAl) Índice de actividad de la enfermedad de Crohn; (IR) Índice de Rachmilewitz; (DMO) Densidad mineral ósea.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de las intervenciones de AF en pacientes con EII. Los resultados más relevantes de esta revisión son que la realización de AF por pacientes con CU y EC mejora de la capacidad física, el cambio de los parámetros antropométricos (aumento de la masa muscular esquelética y disminución de grasa corporal), incrementa la CVRS; además, tiene efectos positivos sobre la función muscular, la fatiga y la densidad mineral ósea (DMO)²²⁻²⁵. Por otro lado, no indujo inflamación intestinal y las manifestaciones extra-intestinales; asimismo, no se infirieron cambios sustanciales en la microbiota intestinal. Para proporcionar un análisis más claro, en esta revisión se agruparon los resultados más relevantes.

Metodología en la realización de actividad física

La prescripción de AF se realizó en fase de remisión²²⁻²⁴, estado quiescente²⁵, y media²⁵ o baja²⁴ actividad con unos niveles CDAI < 150²²⁻²⁵ y de CF < 250 $\mu\text{g/g}$ ²⁵, que indica remisión clínica con algún grado de inflamación residual en la mucosa intestinal y con bajo riesgo de enfermedad recidiva²⁶. Actualmente, las directrices de AF en EII se sustentan en datos de ejercicio en individuos con baja actividad de la enfermedad, pero no sobre pacientes con exacerbación de la EII²⁷. De esta manera, es posible que la elección del estadio (remisión o baja actividad de la EII) de enfermedad del paciente para la práctica de AF esté determinado por la falta de estudios en este grupo de pacientes de alto riesgo²⁵. La AF no está exenta de riesgos en este tipo de pacientes; un alto número de ellos la abandonan por las posibles complicaciones que surgen durante su realización tales como es el dolor articular por la disminución de la masa ósea, la fatiga y debilidad²⁸.

La planificación de la AF en EII se basa en el uso de diferentes tipos de ejercicio que

incluyen trabajo aeróbico (AE)²²⁻²⁵, anaeróbico (ANE)²³ y de Fz²²⁻²⁵. Tew *et al.*²³, propone un entrenamiento de las capacidades aeróbicas (frecuencia cardíaca máxima al 68%) y anaeróbicas (frecuencia cardíaca máxima al 92%) en cicloergómetro a intensidades exigentes. El ejercicio combinado (AE + Fz) es empleado utilizando intensidades medias/altas de AE (5-7 Escala de Borg 10 puntos) y altas de Fz (70% repetición máxima)²². Estas intensidades medias/altas también son utilizadas por Jones y col.²⁵ con trabajo exclusivo de Fz, mediante los ejercicios con bandas elásticas de resistencia y ejercicios de alto impacto, que obligan a despejar los pies del suelo, lo que requiere un nivel de fuerza muscular considerable para realizarse.

En tres estudios^{22,23,25} incluidos en esta revisión, el trabajo físico se ha implementado a intensidades elevadas en pacientes con EII. Esto supone una novedad para pacientes con EII, donde tradicionalmente la AF a una intensidad de baja a moderada se ha considerado la adecuada²⁴, para evitar una posible exacerbación de la enfermedad²¹. El trabajo de Fz en intensidades exigentes²²⁻²⁵ desarrollaría hipertrofia muscular tras un proceso de inflamación local, derivada del daño sobre el músculo esquelético²⁹, que podría incrementar el riesgo de recurrencia y recrudescer la inflamación. Por otra parte, la AE/ANE de alta intensidad²²⁻²³ puede inducir una inflamación sistémica leve y un aumento de citocinas inflamatorias en pacientes con EII activa o en remisión³⁰. Además, se ha observado que el ejercicio extenuante en deportistas sanos provoca una colitis isquémica con diarrea sanguinolenta, fiebre y altos niveles de fatiga³¹. Asumiendo estas consideraciones e interpretando el adagio hipocrático "*primun non nocere*", Klare y col.²⁴ realizaron la intervención más conservadora de AE a intensidades que permitían a los participantes seguir hablando mientras corrían y bajo supervisión médica.

La contribución de la AF para modular el estado de salud y controlar algunos de los factores de riesgo en personas que padecen

enfermedades crónicas, debe realizarse de manera regular y continuada¹⁹. Se ejecutaron entre 24 y 78 sesiones de AF con una frecuencia de 3 sesiones/semana con una duración de entre 2-3 horas/semana²²⁻²⁵. Este conjunto ordenado y sistemático de prescripción de AF es similar en cuanto a los componentes (tipo de ejercicio, intensidad, duración, frecuencia) aplicados en otras enfermedades crónicas y que han conseguido óptimos resultados en el estado de salud de los pacientes^{12, 13}. De esta forma, podrían quedar desterradas aquellas directrices de prescripción intensidad baja y duración corta en la AF de pacientes con EII.

La supervisión médica completa²²⁻²⁴ o gradual²⁵ es necesaria en pacientes con EII que practican AF. En tres estudios²²⁻²⁵ un total de diez pacientes han padecido efectos adversos relacionados con la AF como son: dolor leve abdominal (n=1)²⁴, náuseas y mareos (n=3)²⁵, anemia leve (n=1), estrés (n=1), deshidratación y nutrición inadecuada (n=4)²³. Es probable que estos cuadros leves sean derivados de no cumplir los requerimientos extra de nutrición e hidratación que requiere la práctica de AF³². Debería ajustarse el incremento calórico y de líquidos en función del tipo y tiempo dedicado a la AF y a las características del paciente. De este modo se permite conservar el volumen sanguíneo, el sistema cardiovascular y termorregulador, la reposición de glucógeno hepático y muscular³³ que son esenciales en los pacientes con EII.

Impacto de la actividad física sobre los factores físicos/fisiológicos modificables de los pacientes que padecen enfermedad inflamatoria intestinal.

La EII, como enfermedad crónica autoinmune, impacta negativamente el estado físico del paciente quien se ve limitado para realizar sus actividades diarias más comunes⁹. La frecuencia cardíaca (FC) es uno de los marcadores para valorar la severidad de la EII³⁴ y ofrece datos cuantificables sobre la condición física^{24, 25, 27}. La realización de

AF programada (AE, ANE, Fz) produjo una disminución de la FC mejorando la condición física^{22, 23, 25}. La disminución de la FC contribuye a la tolerancia de la AF, permitiendo la elevación gradual de las cargas en el entrenamiento (volumen e intensidad) y a la progresión en los resultados físicos^{35, 36}. La mejora de niveles basales de FC, por la AF, permite disminuir el riesgo de episodios isquémicos, muerte súbita, y mortalidad por fallo cardiovascular³⁷. Por lo tanto, en la EII el control de la FC constituye un objetivo terapéutico razonable mediado por la AF.

En tres de los estudios²³⁻²⁵, se indicó que a través de la realización de AF (AE, ANE, Fz) se mejoró el volumen máximo de oxígeno (VO₂máx) y se incrementó en el estado físico general de los pacientes con EII. Estos pacientes con EII tienen disminuida de forma considerable la tolerancia al ejercicio y la capacidad física²⁴; con la práctica de AF se revierte esta situación en EII, de la misma forma que ocurre con otras enfermedades crónicas¹³. Estas mejoras en la condición física influirían en los descensos de la fatiga que fue evaluada con Escala de Fatiga en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD-F Scale)^{23, 25}. La fatiga es un síntoma común e incapacitante, de carácter transitorio y/o crónica (mayor de 6 meses), en pacientes con EII activa o en remisión clínica³⁸. La reducción de la fatiga implicaría una menor sensación de cansancio, aumento de los niveles de energía y una mayor Fz muscular³⁹. Por lo tanto, les permitiría realizar sus actividades cotidianas, estimularía la concentración y la memoria, incrementaría las actividades de ocio, mejoraría el rendimiento en el ámbito laboral y en el estudio⁴⁰.

La hipertensión arterial (HTA) es un posible efecto adverso de algunos tratamientos médicos como la ciclosporina, el tacrolimus o los corticoesteroides sistémicos⁴¹. El control de la HTA por la AF se observó en dos estudios de esta revisión^{22, 23}, que incluían el ejercicio concurrente (AE + Fz)²² e intensidades medias-altas de AF en cicloergómetro²³. Es conocido que los efectos hemodiná-

micos de la práctica regular de AF mejoran la función cardiovascular, estabilizando/modulando la tensión arterial (TA) ⁴². Otro mecanismo de control de la TA sea probablemente por la restauración de la disbiosis de los pacientes con EII ²² por la acción de la AF ⁴³.

La AF se ha asociado con beneficios para la salud sobre el índice de masa corporal (IMC), la DMO, y la masa muscular ¹⁹. De este modo, los programas de AF son de especial interés para los pacientes con EII, quienes sufren problemas de baja DMO, reducida masa muscular y con unos porcentajes de comorbilidad entre obesidad y EII del 15-40% ⁴⁴. Todas las intervenciones de AF ²²⁻²⁵ consiguieron disminuir la grasa corporal, siendo significativa la realizada con trabajo físico concurrente ⁴⁵. El control de la masa grasa reduce el grado de obesidad que, en pacientes de EII, es considerado como un factor riesgo de enfermedad recidiva, de pérdida de respuesta a la terapia farmacológica y de complicaciones postquirúrgicas ⁴⁶.

Mediante la absorciometría de energía dual de rayos X, se observó que en la AF ^{22, 24, 25}, tanto el entrenamiento AE como el entrenamiento de Fz, muestra efectos positivos sobre el metabolismo óseo, los cuales parecen generarse más por un efecto de disminución de la tasa de pérdida de hueso, que por un aumento de la DMO. La desmineralización ósea y la osteoporosis son complicaciones comunes asociadas a la EII; la prevalencia de baja masa ósea en el 30% de los pacientes y la DMO media sería un 10% menor que en la población general ⁴⁷. El mantenimiento de DMO, haría reducir el riesgo de sufrir fracturas y la posibilidad de mantener el tratamiento con glucocorticoides para el control de la EII ⁴⁹. El entrenamiento de Fz estimula más intensamente la DMO que AF aeróbica por efecto directo sobre la formación osteoblástica, e indirecto por la masa muscular que actuará sobre el tejido óseo por medio

de una serie de fuerzas localizadas producidas por la contracción muscular ⁵⁰.

La hipertrofia muscular generada por la realización de AF produce aumento de la tensión mecánica, provoca estrés metabólico y daños musculares que activan la respuesta de inflamación, lo que posibilita la exacerbación de la enfermedad ²¹. Sin embargo, con todos los programas de AF ²²⁻²⁵ se obtuvieron incrementos en la masa muscular sin exacerbaciones de la EII y/o lesiones musculares y sin generar inflamación sistémica con niveles circulantes de la proteína C reactiva (PCR) estables ²³ o incluso menores ²²⁻²⁵. La ganancia de masa muscular reportada después de programas de entrenamiento quizá sea una de las adaptaciones más importantes en el paciente con EII, y que podría ratificar la idoneidad de protocolo de ejercicio derivada de AF ²²⁻²⁵. Los programas de entrenamiento que superan la tolerancia de los pacientes de EII hacen también disminuir la concentración de glucógeno a niveles incapacitantes ³⁰, ya que la inflamación del intestino induce una mala absorción de los alimentos. Las mejoras en la masa muscular en pacientes con EII que practican AF programada, podría deberse a la reducción de la expresión de proteínas anti-apoptóticas, Bcl-2 y Bcl-XL, (mantenimiento de la musculatura) ¹⁵, la secreción en el músculo esquelético humano de IL-15 (factor anabólico muscular) ⁵⁰, y la sobreexpresión factor coactivador 1- α del receptor de proliferación de peroxisomas (PGC-1 α) ⁵¹, preservando la masa muscular por bloqueo de *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1) ⁵².

Todos estos resultados convierten a la AF como una intervención activa y multidisciplinaria, para optimizar el estado de salud en el paciente por la mitigación de factores físicos/fisiológicos, responsables las complicaciones en EII. Además, superar las limitaciones físicas y clínicas podría acrecentar el interés y la adherencia a programas de AF dirigida a EII.

Acción biológica de los beneficios del ejercicio en los pacientes de EII

El efecto protector de la AF en la EII puede atribuirse a su efecto antiinflamatorio²²⁻²⁵. El mecanismo antiinflamatorio directo responsable se produce a través de la liberación de interleucinas (IL) IL-6 e IL-15, disminución de las citocinas pro-inflamatorias (IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)) y estimulación de la acción antiinflamatoria de IL-10^{22, 24}, por su papel regulador de la respuesta inmune sobre algunas citoquinas, macrófagos y linfocitos T⁵³. Adicionalmente, la acción de IL-6 como mioquina antiinflamatoria- está mediada por sus efectos inhibidores sobre TNF- α e IL-1 y su activación de IL-1ra e IL-10, aunque se debe considerar su efecto dual como antiinflamatorio y proinflamatorio^{21, 27,30}. También la adrenalina es otro posible factor que inhibe la producción de TNF- α ⁵⁴ y de este modo, el control del proceso de inflamatorio que haría disminuir la actividad de la EII²³⁻²⁵ y las manifestaciones extraintestinales²³⁻²⁵. Con ello se logra disminuir a 1 ó 2 deposiciones diarias (lo que aminora la deshidratación, ayudando a la recuperación de la concentración osmótica fisiológica entre 50 y 125 mOsm/kg) y reducir los espasmos intestinales^{3, 22, 55}.

Los péptidos similares al glucagón, la irisina y la proteína secretada, ácida y rica en cisteína (SPARC), también aumentan con la AF. Todos ellos, contribuyen a la remodelación y la reparación de la mucosa intestinal dañada en los procesos de EII^{21, 27, 30}. La importancia de mantener el epitelio intestinal es porque la reducción de la integridad de la barrera intestinal ocasionaría un aumento de la permeabilidad intestinal; ello posibilita el paso a la circulación sanguínea de lipopolisacáridos y otros componentes del peptidoglicano de la pared celular bacteriana, que desencadenan la inflamación de bajo grado asociada a la HTA y la obesidad en pacientes con EII⁵⁶.

Los niveles más altos de AF y una óptima capacidad cardiorrespiratoria se asocian con una mayor diversidad bacteriana fecal,

lo que genera y mantiene la heterogeneidad en la microbiota⁴³. El óptimo equilibrio microbiano contribuye al adecuado ecosistema intestinal que es esencial en la promoción de salud y la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles como las enfermedades inflamatorias⁵⁷. La AF concurrente y prolongada (8 semanas) de media / alta intensidad (AE: 5-7 escala Borg; Fz 70% repetición máxima (RM)) induce una mayor diversidad microbiota *Archaea- α* ²⁴ (cuya función principal es evitar la colonización de especies como el *Clostridium difficile*). Estos resultados son similares a estudios en voluntarios sanos, con un programa de ejercicio moderado⁵⁸ y en atletas profesionales^{59, 60}. La AF realizada durante un periodo de tiempo prolongado y con intensidad progresiva, disminuye el recuento leucocitario causante de la destrucción del microbioma intestinal y regula la actividad del intestino^{23, 24}.

Efectos de la realización de actividad física en la calidad de vida de los pacientes

Es común la afectación de las enfermedades crónicas en el ámbito psicológico. Los pacientes con EII relacionan su afectación psicológica con el deterioro físico, los propios síntomas de la enfermedad y las comorbilidades que se asocian a ella, causándoles un aminoramiento del estado de ánimo y de su CVRS^{3, 61}. Aunque Cronin y col.²² no reportan cambios en el estado de ánimo de los pacientes en su estudio, Tew y col.²³, Klare y col.²⁴ y Jones y col.²⁵ concluyeron que la AF puede establecer mejorías de forma significativa en el bienestar general y el estado de ánimo de los pacientes, lo que mejora su CVRS y aumenta su satisfacción y percepción psicológica con su estado de salud.

Las mejoras reportadas en la CVRS vendrían derivadas de la optimización física, fisiológica y biológica, logradas por la AF como terapia adyuvante²²⁻²⁵. En su conjunto, estos efectos positivos derivados de la AF proporcionarían una estrategia de afrontamiento ante el anhelo constante de ser personas sanas ante los demás y poder superar el hecho

de vivir constantemente con la amenaza e incertidumbre de sentirse constantemente personas enfermas. Además, ayudaría a superar el posible aislamiento laboral, familiar y social debido a la imposibilidad de predecir cuándo y por qué se va a desencadenar una fase de actividad de la enfermedad.

Por lo reportado anteriormente, se podría establecer que el AF combinada de AE y Fz -aplicada con intensidad moderada- es lo más adecuado para obtener mejoras sobre el estado físico y los resultados de salud en pacientes con EII. En este sentido, proponemos un protocolo sencillo y de fácil implementación de AF para pacientes con EII (CU o EC) (Fig. 1). La AF podría consistir, inicialmente, en un calentamiento breve de 5 minutos de duración, que permita activar los grupos musculares que se van a ejercitar. La parte principal de la sesión de AF comenzaría con 20 minutos de ejercicios de Fz sobre los grupos musculares del tren superior e inferior y del tronco del cuerpo; es decir sobre los músculos principales que componen el core (abdominales, lumbares, músculos de la pelvis, glúteos y musculatura de la columna). Se continuaría con 30 minutos de AE, que podría realizarse sobre una bicicleta estática, o con carrera continua moderada en cinta o al aire libre en un terreno sin dificultades orográficas. Finalmente, proponemos una fase de “cool down” o vuelta a la calma de 5 minutos de duración mediante estiramientos suaves. El objetivo de la vuelta a la calma serviría de ayuda a los pacientes con EII a regenerarse tras la AF, lo que podría proporcionar beneficios a nivel físico (prevenir lesiones, mareos y dolores) y mental.

Esta revisión tuvo, como principal limitación, la escasa cantidad de estudios y el bajo número de pacientes (n=133) incluidos. Sin embargo, los estudios seleccionados son ECAs, que se consideran los “gold standards” para examinar si existe una relación de causa-efecto entre la realización de AF y los posibles benéficos en pacientes¹³. Además, todos los estudios incluidos analizan grupos población con las mismas características (edad, capacidad física previa y estado de la enfermedad).

En conclusión, la realización de AF concurrente a intensidad moderada durante un periodo de tiempo mínimo de 8 semanas, con tres sesiones a la semana, alcanza resultados notables en los pacientes con EC y CU, tanto a nivel físico como a nivel psicológico, o sobre el control de síntomas de la enfermedad y sus exacerbaciones, siendo bien tolerada por los adultos con EII. Se ha observado un aumento en la masa muscular, la DMO y



Fig. 1. Protocolo de actividad física de ejercicio combinado de actividad aeróbica y fuerza para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

el VO₂máx, a su vez que disminuyen la grasa corporal, y la actividad y la inflamación intestinales al controlarse la producción de citoquinas inflamatorias. También se observa una mejora en la CVRS y el estado de ánimo de los pacientes. Estos resultados podrían posicionar a la AF como una intervención coadyuvante, activa y multidisciplinaria para optimizar el estado de salud en la EII.

AGRADECIMIENTO

Los autores quieren agradecer su colaboración al Grupo de Investigación en Neurobiología del Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido financiación externa.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

D.F.-L. y N.H.-B.: concibieron y diseñaron la investigación, analizaron e interpretaron los datos, redactaron el artículo y aprobaron la versión final presentada para su publicación; R.C.M. y S.G.-L.: analizaron e interpretaron los datos, revisaron críticamente el artículo. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Número ORCID de los autores

- Diego Fernández-Lázaro:
0000-0002-6522-8896
- Nuria Hernández-Burgos:
0000-0001-7996-4571

- Raúl Cobreros Mielgo:
0000-0002-4281-9044
- Sandra García-Lázaro:
0000-0001-9439-7413

REFERENCIAS

1. **Oviedo C, Yañez M, Pennacchiotti V.** Frequency of oral manifestation in patients with inflammatory bowel disease in Chile. *Int J Odontostomatol* 2017; 11: 267–271. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0718-381X2017000300267&lng=en&nrm=iso#:~:text=Of%20these%20patients%2C%2037%20%25%20presented,recurrent%20oral%20ulcer%20\(ROU\).](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0718-381X2017000300267&lng=en&nrm=iso#:~:text=Of%20these%20patients%2C%2037%20%25%20presented,recurrent%20oral%20ulcer%20(ROU).)
2. **Meligrana N, Quera R, Figueroa C, Ibáñez P, Lubascher J, Kronberg U.** Factores ambientales en el desarrollo y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Chile* 2019; 147: 212–220. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872019000200212&script=sci_arttext&tlng=en
3. **World Gastroenterology Organization (WGO).** Practice Guideline Inflammatory bowel disease (IBD). World Gastroenterology Organisation [Internet] 2022 [citado, 2022 febrero 10] Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd>.
4. **Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Saez A, Ledesma I.** Inflammatory bowel disease in Mexico: epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Rev Gastroenterol México* 2020; 85: 246–256. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32143974/>.
5. **The European Federation of Crohn's & ulcerative colitis associations (EFCCA).** What is inflammatory bowel disease? European Federation of Crohn's & ulcerative colitis associations 2022 [Internet] [citado, 2022 febrero 10] Disponible en: <https://www.efcca.org/en/what-ibd>.

6. **Ng S, Shi H, Hamidi N, Underwood F, Tang W, Benchimol E.** Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769–2778. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050646/>.
7. **Puig L, Ruiz De Morales J, Dauden E, Andreu J, Cervera R.** La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Rev Esp Salud Pública* 2019; 93: 1–14. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272019000100069.
8. **Velásquez JR.** Enfermedad de Crohn. Enfoque diagnóstico y terapéutico de las primeras visitas. *Rev Colomb Gastroenterol* 2014; 29: 404–416. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/438>.
9. **Büsch K, Sonnenberg A, Bansback N.** Impact of inflammatory bowel disease on disability. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 414. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231757/>.
10. **Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD.** A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* 2019; 12: 113–122. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31406511/>.
11. **Ponferrada A.** Efectos adversos de fármacos en EII Efectos adversos de fármacos. 2015. Grupo Español de Trabajo en Enfermería de Crohn y Colitis Ulcerosa [Internet] 2015 Disponible en: <https://getecu.org/pacientes/efectos-adversos-de-farmacos-en-eii>.
12. **Fernández-Lázaro D, Mielgo-Ayuso J, Caballero-García A, Córdova-Martínez A, Lázaro MP, Fernández-Lázaro CI.** Physical activity in oncological breast cancer patients: non-pharmacological sports medical therapy? Systematic review. *Arch med Deport* 2020; 198: 266–274. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7660871>.
13. **Fernández-Lázaro D, Mielgo-Ayuso J, Lázaro-Asensio MP, Martínez AC, Caballero-García A, Fernández-Lázaro CI.** Intradialytic physical exercise in chronic kidney disease: A systematic review of health outcomes. *Arch Med Deport* 2020; 37: 419–429. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7772527>
14. **Ramírez-Vélez R.** Physical activity and health-related quality of life: a systematic review of current evidence. *Rev Andal Med Deport* 2010. 3: 110-120 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-andaluza-medicina-del-deporte-284-articulo-actividad-fisica-calidad-vida-relacionada-X1888754610543999>.
15. **Llopis PQ, García-Galbis M.** Control glucémico a través del ejercicio físico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2; revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2015; 31: 1465–1472. Disponible en: https://www.mendeley.com/catalogue/0b1fc2f8-388f-3490-9119-9be525e2b952/?utm_source=desktop&utm_medium=1.19.8&utm_campaign=open_catalog&userDocumentId=%7Be86582ab-f1cc-325e-9458-cc6941414b32%7D.
16. **Defilippis E, Tabani S, Warren R, Christos P, Bosworth B, Scherl E.** Exercise and self-reported limitations in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 215–220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26254773/>
17. **Cordero A, Masiá MD, Galve E.** Ejercicio físico y salud. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 748–753. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-ejercicio-fisico-salud-articulo-S0300893214002656>.
18. **Candón-Liñán Á, Sánchez-Olliver AJ, Galancho-Reina I, Suárez-Carmona W, González JA.** Ejercicio físico, obesidad e inflamación. *EmásF, revista digital de educación física* 2016; 41: 65-82. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5558014>.
19. **Narula N, Fedorak R.** Exercise and inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 497-504. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18478136/>.
20. **Reboredo M, Pinheiro B, Chebli J.** Physical exercise programmes in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns colitis* 2017; 11: 1286. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369347/>.
21. **Bilski J, Brzozowski B, Mazur A, Sliwowski Z, Brzozowski T.** The role of physical exercise in inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 429031. Dis-

- ponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24877092/>.
22. **Cronin O, Barton W, Moran C, Sheehan D, Whiston R, Nugent H, Mccarthy Y, Molloy C, O'sullivan O, Cotter PD, Molloy MG, Shanahan F.** Moderate-intensity aerobic and resistance exercise is safe and favorably influences body composition in patients with quiescent inflammatory bowel disease: a randomized controlled cross-over trial. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30755154/>.
 23. **Tew GA, Leighton D, Carpenter R, Anderson S, Langmead L, Ramage J, Faulkner J, Coleman E, Fairhurst C, Seed M, Bottoms L.** High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training in adults with Crohn's disease: a pilot randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 1–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696423/>.
 24. **Klare P, Nigg J, Nold J, Haller B, Krug A, Mair S, Thoeringer CK, Christle JW, Schmid RM, Halle M, Hubber W.** The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled trial. *Digestion* 2015; 91: 239–247. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823689/>.
 25. **Jones K, Baker K, Speight R, Thompson N, Tew G.** Randomised clinical trial: combined impact and resistance training in adults with stable Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 964–975. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119156/>.
 26. **D'haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Olmen GV, Rutgeerts P.** Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 2218–2224. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22344983/>.
 27. **Engels M, Cross R, Long M.** Exercise in patients with inflammatory bowel diseases: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 11: 1–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29317842/>.
 28. **Eckert KG, Abbasi-Neureither I, Köppel M, Huber G.** Structured physical activity interventions as a complementary therapy for patients with inflammatory bowel disease – a scoping review and practical implications. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 115. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31266461/>.
 29. **Fernández-Lázaro D, Díaz J, Caballero A, Córdova A.** The training of strength-resistance in hypoxia: effect on muscle hypertrophy. *Rev Biomed* 2019; 39: 212–220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021559/>.
 30. **Papadimitriou K.** Effect of resistance exercise training on Crohn's disease patients. *Intest Res* 2020; 19: 275–281. Disponible en: <http://www.irjournal.org/journal/view.php?number=892>.
 31. **Holik D, Včev A, Milostić-Srb A, Salinger Ž, Ivanišević Z, Včev I, Miškulin M.** The effect of daily physical activity on the activity of inflammatory bowel diseases in therapy-free patients. *Acta Clin Croat* 2019; 58: 202–212. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819315/>.
 32. **Manonelles P, De Teresa C, Alacid F, Álvarez J, Del Valle M, Gaztañaga T, Gondra J, Luengo E, Martínez P, Gil N.** Deporte recreacional saludable. Documento de consenso de la sociedad española de medicina del deporte (SEMED-FEMEDE). *Arch Med del Deport* 2016; 33: 8–41. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6273644>.
 33. **González-Gross M, Gutiérrez A, Mesa JL, Ruiz-Ruiz J, Castillo MJ.** La nutrición en la práctica deportiva: Adaptación de la pirámide nutricional a las características de la dieta del deportista. *Arch Latinoam Nutr* 2001; 51: 321–331. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222001000400001.
 34. **De la Morena F, Gisbert JP.** Anemia y enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100: 285–293. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008000500007.
 35. **Marins JCB, Marins NM, Fernández M.** Aplicaciones de la frecuencia cardiaca máxima en la evaluación y prescripción de ejercicio.

- Apunt Med l'Esport. 2010; 45: 251–258. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3664676>.
36. **Bernal-Reyes F, Peralta-Mendivil A, Gavattono-Nogales HH, Placencia-Camacho L.** Principios de entrenamiento deportivo para la mejora de las capacidades físicas. *Biotecnia* 2014; 16: 42-49. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7930481>.
37. **López-Sendón J, López E.** Reducción de la frecuencia cardiaca. Otras oportunidades terapéuticas. *Rev Española Cardiol* 2007; 7: 53-57. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-reduccion-frecuencia-cardiaca-otras-opportunidades-articulo-S113135870775776X>.
38. **Vogelaar L, Spijker A, Van der Woude C.** The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2009; 2: 101-109. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694833/>.
39. **Chavarria-Herbozo CM.** Prevalencia y factores asociados a la fatiga en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. [Tesis doctoral] Madrid: Univ. Autónoma de Madrid; 2018. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=150883>.
40. **D'Silva A, Fox DE, Nasser Y, Vallance JK, Quinn RR, Ronksley PE.** Prevalence and risk factors for fatigue in adults with inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 20: 995-1009.e7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216824/>.
41. **Benítez EM.** Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica SEGHNPAEP. *Ergón.* 2010; 1: 157-269. Disponible en: <https://www.seghnp.org/documentos/protocolos-diagnostico-terapeuticos-de-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion>.
42. **Quiroz-Mora CA, Serrato-Ramírez DM, Bergonzoli-Peláez G.** Factores asociados con la adherencia a la actividad física en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles. *Rev Salud Pública* 2018; 20: 460–464. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n4.629597>.
43. **Ortiz-Alvarez L, Xu H, Martinez-Tellez B.** Influence of exercise on the human gut microbiota of healthy adults: a systematic review. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11: e00126. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463624/>.
44. **Rozich J, Dulai P, Fumery M, Sandborn W, Singh S.** Progression of elderly onset inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2437-2447. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142940/>.
45. **Taylor K, Scruggs P, Balemba O, Wiest M, Vella C.** Associations between physical activity, resilience, and quality of life in people with inflammatory bowel disease. *Eur J Appl Physiol* 2018; 118: 829–836. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29411129/>.
46. **Estay C, Simian D, Escaffi MJ, Figueroa C, Ibáñez P, Lubascher J, Kronberg U, Flores L, Quera R.** Obesidad y enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol. latinoam* 2017; 28: 177-184. Disponible en: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2017n3000.04.pdf>
47. **Vavricka S, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos P, Navarini A, Rogler G.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1982–1992. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154136/>.
48. **Cano S, Rubio C, Fernández R, Centeno O, Daniel C.** Metabolismo mineral óseo en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Osteoporos Metab Min.* 2009; 1: 21–28. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3609/360933648004.pdf>.
49. **Bird SP, Tarpennig KM, Marino FE.** Designing resistance training programmes to enhance muscular fitness: a review of the acute programme variables. *Sports Med* 2005; 35: 841-851. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16180944/>.
50. **Pedersen B, Febbraio M.** Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 457–465. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473333/>.
51. **Sandri M.** Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology.* Bethesda 2008;

- 23: 160–170. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18556469/>.
52. **Mounier R, Lantier L, Leclerc J, Sotiropoulos A, Foretz M, Viollet B.** Antagonistic control of muscle cell size by AMPK and mTORC1. *Cell Cycle* 2011; 10: 2640–2646. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21799304/>.
53. **Pérez R, Carlos J.** Interleukin-10 and Coronary Disease. *Rev Española Cardiol* 2012; 55: 738–750. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893202766931>.
54. **Beery RM, Li E, Fishman LN.** Impact of pediatric inflammatory bowel disease diagnosis on exercise and sports participation: Patient and parent perspectives. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4493–4501. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496627/>.
55. **Escribano LI, Rodríguez AS, Centeno G.** Etiopathogenic diagnosis protocol of chronic diarrhea. *Medicine* 2020; 13: 38–44. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-protocolo-diagnostico-etiotopogenico-diarrea-cronica-articulo-S0304541220300056?referer=seccion>.
56. **Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M.** Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 686–696. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n11/es_revision.pdf.
57. **Álvarez J, Fernández-Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz M.** Gut microbes and health 2021; 44: 519–535. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583>.
58. **Cronin O, Barton W, Skuse P, Penney N, Garcia-Pérez I, Murphy E.** A Prospective metagenomic and metabolomic analysis of the impact of exercise and/or whey protein supplementation on the gut microbiome of sedentary adults. *MSystems* 2018; 3: 18–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719871/>.
59. **Barton W, Penney N, Cronin O, Garcia-Pérez I, Molloy M, Holmes E.** The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut* 2018; 67: 625–633. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360096/>.
60. **Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, Hanson BM, Chen L, Lek SH.** Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome* 2017; 51: 1–13. Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0320-47>.
61. **Colmenarez G, Armania E.** Calidad de vida en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Bol Med Postgrado* 2018; 34: 17–23. Disponible en: <https://revistas.uclave.org/index.php/bmp/article/view/2526>.