

**FACULTAD DE EDUCACIÓN Y DEPORTE**  
**Grado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte**  
Curso: 2020-2021

**Una nueva visión del papel del ejercicio físico en  
el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca.**  
**Propuesta para un estudio clínico**

AUTOR/A: Iñigo Latasa Amezqueta

DIRECTOR/A: Maite Fuentes Azpiroz

Fecha, 13 de mayo de 2021

## INDICE

	Páginas
1. Antecedentes	5-14
2. Hipótesis de trabajo y objetivos	15-16
3. Justificación e interés	17
4. Método de trabajo	18-19
5. Resultados	20-21
6. Discusión	22-25
7. Conclusiones	26-27
8. Propuesta	28
9. Referencias	29-34

## **INDICE TABLAS**

	Paginas
1. Tabla 1	10
2. Tabla 2	11
3. Tabla 3	14
4. Tabla 4	20
5. Tabla 5	22
6. Tabla 6	24
7. Tabla 7	25

## **INDICE FIGURAS**

1. Figura 1	8
2. Figura 2	15
3. Figura 3	16
4. Figura 4	18
5. Figura 5	21
6. Figura 6	24

## **INDICE ABREVIACIONES**

(ECM)	Entrenamiento continuo moderado
(HIIT)	Entrenamiento en intervalos de alta intensidad
(EF)	Ejercicio físico
(FEVI)	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
(IC)	Insuficiencia cardiaca
(ICFEi)	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia
(ICFEr)	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
(ICFEp)	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
(ME)	Miopatía esquelética
(Mq)	Mioquinas

## **Antecedentes**

### **La Insuficiencia Cardíaca**

#### ***Concepto***

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (p. e., dificultad para respirar, hinchazón de los tobillos y fatiga) que pueden acompañarse de signos (p. e., presión venosa yugular elevada, crepitantes y edema periférico) causados por una anomalía estructural cardíaca que da lugar a la reducción del bombeo de sangre (gasto cardíaco) y/o a la elevación de las presiones intracardíacas (Ponikowski et al., 2016).

#### ***Tipos***

La terminología principal utilizada para describir los distintos tipos de IC se basa en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) que es el porcentaje de volumen de sangre presente en la cavidad ventricular izquierda que es eyectada durante cada contracción cardíaca. En ese sentido, existen tres tipos de pacientes con IC: los que tienen una FEVI normal [ $\geq 50\%$ ; IC con FE preservada (ICFEp)]; los que tienen una FEVI disminuida [ $< 40\%$ ; IC con EF reducida (ICFEr)]; y los que tienen una FEVI intermedia [en el rango de 40 a 49% (ICFEi)] (Ponikowski et al., 2016).

La principal enfermedad cardíaca causante de la ICFEr es la llamada cardiopatía isquémica debida a aterosclerosis de las arterias coronarias, mientras que la principal causa de ICFEp es la cardiopatía hipertensiva debida a la presencia de hipertensión arterial (Ponikowski et al., 2016).

#### ***Epidemiología***

La prevalencia de IC depende de la definición aplicada, pero es aproximadamente del 1-2% de la población adulta en países desarrollados, aumentando hasta más del 10% entre las personas de más de 70 años de edad (Ponikowski et al., 2016).

En España, en un estudio efectuado en 2019, la prevalencia de IC era de 1.89% casos, con una incidencia de 2.78 nuevos casos por 1000 personas/año. La distribución por tipos fue de 51.7% ICFEr, 40.2% ICFEp y 8.1% ICFEi. En los últimos años se observa un incremento en la incidencia y la prevalencia de la ICFEp en detrimento de los otros dos tipos de IC, tanto en el mundo en general (van Riet et al., 2016), como en España en particular (Sicras-Minar et al., 2020), sobre todo en las personas de edad avanzada.

El riesgo de desarrollar IC es elevado. Por ejemplo, a los 55 años es del 33% para hombres y del 28% para mujeres (Ponikowski et al., 2016).

### ***Pronóstico***

El pronóstico de la IC basado en su impacto sobre la morbilidad (p. e., ingresos hospitalarios de los pacientes por descompensaciones agudas de la IC o por causas extracardiacas), la mortalidad (tanto la debida a cualquier causa general, como la atribuible a una causa cardiovascular en particular), y la capacidad para el desarrollo de las actividades habituales de la vida (lo que influencia la calidad de la misma) es malo (Ponikowski et al., 2016).

Por ejemplo, en Europa el riesgo de muerte y de hospitalización al año es del 7% y del 32%, respectivamente. Las hospitalizaciones por descompensación aguda de la IC y las muertes por una causa cardiovascular son similares en los pacientes con ICfEr y los pacientes con ICfEp. Sin embargo, las hospitalizaciones por una causa extracardiaca son más frecuentes en los pacientes con ICfEp, y las muertes de causa no cardiovascular son más frecuentes en los pacientes con ICfEr (Maggioni et al., 2010).

En un estudio efectuado en España se observó que la supervivencia de los pacientes con IC fue del 94, 88, 80, 71 y el 65% a los 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente siendo la supervivencia media desde el diagnóstico de 49 meses (Sarría-Santamera et al., 2015).

### ***Impacto Económico***

En 2012 Cook et al. analizaron el impacto económico de la IC en 197 países concluyendo que supuso un gasto global anual atribuible de 108 billones de dólares. Los costes directos e indirectos supusieron el 60 % y 40 %, respectivamente, del gasto global (Cook et al., 2014).

Según las estimaciones efectuadas en Estados Unidos al respecto, en ese mismo año la IC fue responsable de un gasto equivalente a más del 10% del gasto sanitario total para las enfermedades cardiovasculares del país. Las proyecciones de gasto para los próximos años son alarmantes, pues se espera que los costos totales aumenten en un 127% entre 2012 y 2030 (Savarese y Lund, 2017).

En un estudio multicéntrico efectuado en España se halló que el coste total estimado de la IC durante un año osciló entre 12.995 y 18.220 euros, dependiendo de la gravedad del paciente al inicio del estudio y tomando como costes de referencia los del año 2010. La mayor partida fue para los cuidados no profesionales (59,1-69,8% del coste total), seguido del gasto sanitario (26,7-37,4%) y los cuidados profesionales (3,5%). Dentro de los costes sanitarios, el coste hospitalario tuvo el mayor peso, seguido de la medicación (Delgado et al., 2014).

En resumen, actualmente la IC es un problema sanitario de primer orden en el mundo, siendo considerada la epidemia del siglo XXI. Esto en parte se debe al envejecimiento de la población, a los avances en el tratamiento de cardiopatías más severas que al no fallecer desarrollan IC y a la mejoría de la supervivencia de los pacientes que tienen IC. A pesar de un descenso en la mortalidad de los pacientes, la morbilidad continúa siendo muy elevada, debido fundamentalmente a que la IC es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años. Actualmente un 2 % del gasto sanitario en países desarrollados se destina a la IC, aunque el creciente número de pacientes con IC, el envejecimiento de los mismos y la comorbilidad que presentan aumentan la complejidad de su manejo y augura un mayor impacto económico. Para evitar que la IC afecte a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios una mejor gestión de los recursos y el desarrollo de medidas terapéuticas costo-eficientes que disminuyan el número de ingresos hospitalarios, responsable de más de la mitad del gasto sanitario global. Además, esas medidas terapéuticas tienen que estar orientadas a incrementar la independencia socio-familiar y la calidad de vida de los pacientes.

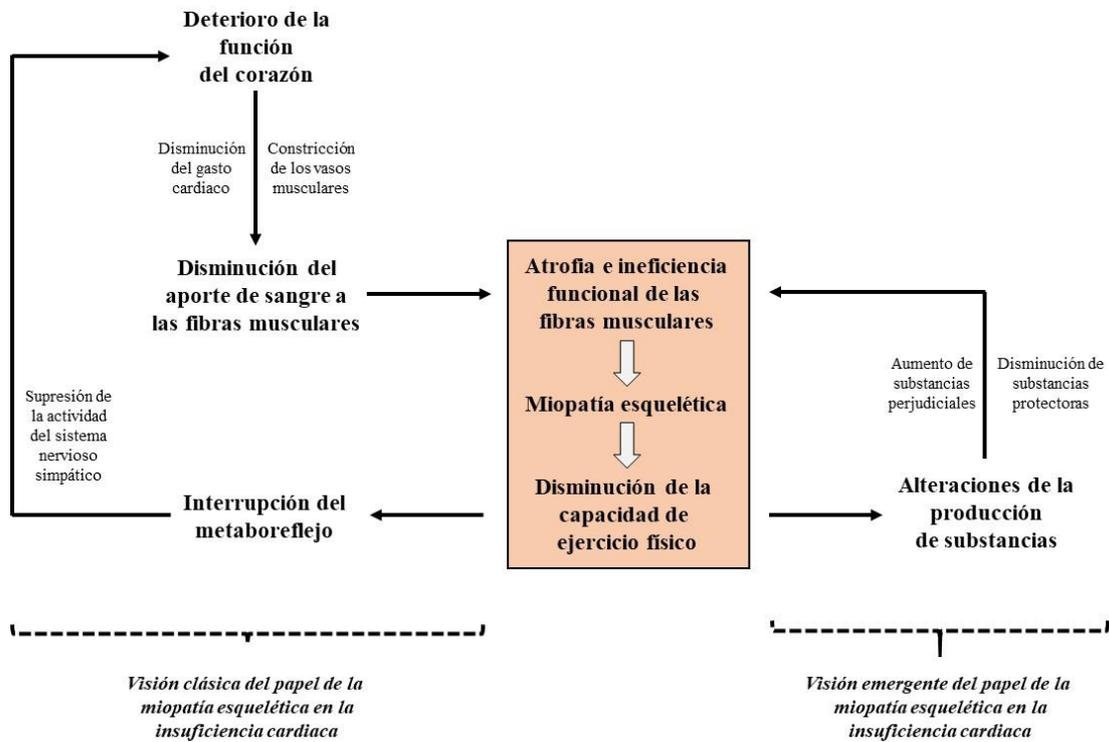
### **El Músculo Estriado en la IC**

Los síntomas clínicos básicos de la IC radican en una intolerancia al ejercicio físico (EF) relacionada con el aumento de la fatiga y la aparición de disnea, mientras que la disminución del consumo máximo de oxígeno, que es su medida objetiva, se correlaciona con una baja calidad de vida y un mal pronóstico (Fulster et al., 2013; Hamazaki et al., 2020). Sin embargo, estos síntomas no son el resultado exclusivo del deterioro del gasto cardiaco o de las alteraciones de las presiones de llenado. De hecho, en los pacientes con IC existe una mala correlación de la función cardiaca con los síntomas clínicos, así como con el grado de limitación funcional. Por ello, en los últimos años, se ha puesto de relieve la implicación de los trastornos de otros órganos y sistemas distintos del corazón en la producción de los síntomas de la IC.

En este sentido, la denominada hipótesis muscular es un concepto particularmente interesante que propone que los cambios estructurales y funcionales que se dan en el músculo esquelético en la IC, la llamada miopatía esquelética, pueden constituir un mecanismo fundamental en la disminución de la capacidad de ejercicio en los pacientes con IC (Josiak et al., 2014) (Figura 1). Por otra parte, la disminución de la capacidad de EF atribuible a la miopatía esquelética puede contribuir al empeoramiento de la función cardiaca al estar interrumpido el metaboreflejo que en condiciones fisiológicas opera a partir de la contracción muscular y que a través del sistema nervioso simpático estimula la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardiaca y finalmente el gasto cardiaco (Piepoli y Crisafulli, 2014) (Figura 1).

**Figura 1**

*Una nueva visión de la miopatía esquelética en la insuficiencia cardiaca*



### *La Miopatía Esquelética de la IC*

La miopatía esquelética (ME) de la IC se caracteriza por un desequilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos de las fibras musculares, a favor de estos últimos, lo que provoca una pérdida de masa muscular o sarcopenia, que cuando es extrema se denomina caquexia. Junto a una disminución de la cantidad de músculo también se dan alteraciones de su composición (con disminución del número de fibras musculares lentas tipo I y aumento del número de fibras musculares rápidas tipo IIa y tipo IIb que son más susceptibles a la fatiga y alcanza más rápidamente el umbral anaeróbico) y de su eficiencia energética (por disminución del metabolismo de los ácidos grasos y aumento del metabolismo de la glucosa, lo que facilita un metabolismo libre de oxígeno a costa de una menor producción de energía -ATP- y el desarrollo acelerado de acidosis láctica durante la actividad muscular) (Figura 1). A la larga, esos trastornos favorecen la acumulación de lípidos en las fibras musculares, lo que induce su muerte programada (o apoptosis), así como el desarrollo de inflamación y fibrosis, con lo que el músculo se

transforma en un tejido inerte con pérdida de la capacidad de contracción y relajación. (Figura 1) (Josiak et al., 2014).

### ***Una Visión Emergente de la ME de la IC***

Clásicamente, el origen de las alteraciones del músculo esquelético en la IC se ha relacionado con una disminución del flujo sanguíneo muscular, en parte debido a la disminución del gasto cardiaco, y en parte debido a la vasoconstricción de las pequeñas arterias musculares como parte de la vasoconstricción sistémica que caracteriza a la IC (Figura 1) (Piepoli & Cissafulli, 2014). Sin embargo, recientemente se ha propuesto que en el origen de esas alteraciones intervendrían también trastornos de la capacidad del músculo para sintetizar sustancias con efectos fisiológicos o patológicos locales y sistémicos (Josiak et al., 2014).

En efecto, durante los últimos años se ha demostrado que el músculo esquelético, que es uno de los órganos principales del cuerpo, pues constituye aproximadamente el 40% de la masa corporal en los hombres no obesos, no es sólo un órgano estructural y locomotor exclusivamente encargado de la postura y la propulsión, sino que también es un órgano secretor de centenares de sustancias (incluyendo proteínas, factores de crecimiento, citocinas y metaloproteasas) en respuesta a la contracción muscular, la miogénesis y el remodelado muscular, o tras el EF (Fiuza-Luces C et al., 2013). Entre esas sustancias se encuentran las mioquinas que se comportan como hormonas (Pedersen et al., 2007).

Las mioquinas intervienen en la regulación de la masa muscular, habiéndose descrito mioquinas que la incrementan (potencialmente protectoras) y mioquinas que la disminuyen (potencialmente perjudiciales) (Fiuza-Luces C et al., 2013; Lee y Jun, 2019; Severinsen y Pedersen, 2020) (Tabla 1). Las mioquinas estimulan el metabolismo de la glucosa y de los lípidos en las propias fibras musculares de forma autocrina y paracrina, así como en otros tejidos no musculares (pe., el tejido adiposo y el propio músculo cardiaco o miocardio) de forma endocrina (Barbalho et al., 2020). Es interesante señalar que, junto a sus efectos sobre la masa muscular, la mayoría de estas mioquinas también influyen en la eficiencia energética de las fibras musculares al modificar el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos y/o de la glucosa, así como la disponibilidad de mitocondrias, que son las fuentes principales y el lugar de producción de ATP, respectivamente (Lee y Jun, 2019) (Tabla1).

Las mioquinas regulan el metabolismo de la glucosa (por ejemplo, la resistencia a la insulina) y de los lípidos (por ejemplo, la relación entre grasa blanca y grasa marrón) en órganos no musculares (pe., el tejido adiposo y el propio músculo cardiaco o miocardio) de forma endocrina (Barbalho et al., 2020). Las mioquinas también regulan la actividad del sistema inmune, ejerciendo una actividad anti-inflamatoria a través de distintas vías (Pedersen, 2011).

La síntesis y la secreción de las mioquinas está controlada por el EF, aunque la respuesta de cada mioquina puede variar según el tipo de EF (Nordheim et al., 2011; Fiuza-Luces C et al., 2013; Di Raimondo et al., 2016; Leal et al., 2018; Lee y Jung, 2019; Severinsen y Pedersen, 2020) (Tabla 1).

**Tabla 1**

*Efectos sobre la masa y el metabolismo muscular de algunas de las principales mioquinas reguladas por la contracción muscular durante el ejercicio físico*

Mioquinas		Efecto sobre la masa muscular y mecanismos reponsables	Efecto sobre el metabolismo muscular y mecanismos reponsables
Potencialmente protectoras	Irisina	<i>Aumenta</i> estimulando la hipertrofia y la reparación de las fibras existentes	<i>Aumenta</i> estimulando la oxidación de los ácidos grasos y la glucosa
	BDNF	<i>Aumenta</i> estimulando la reparación de las fibras existentes	<i>Aumenta</i> estimulando la oxidación de los ácidos grasos y la glucosa
	Interleuquina-15	<i>Aumenta</i> estimulando la generación de nuevas fibras	<i>Aumenta</i> estimulando la oxidación de los ácidos grasos y la glucosa
	SPARC	<i>Aumenta</i> estimulando la reparación de las fibras existentes	
	FGF-21	<i>Aumenta</i> estimulando la hipertrofia e inhibiendo la muerte de las fibras existentes	<i>Aumenta</i> estimulando la formación de mitocondrias
	Decorina	<i>Aumenta</i> estimulando la generación de nuevas fibras	<i>Aumenta</i> estimulando la oxidación de los ácidos grasos y la glucosa
	FSTL1	<i>Aumenta</i> estimulando la generación de nuevas fibras	
Indistintamente protectoras o perjudiciales	Apelina	<i>Aumenta</i> estimulando la generación de nuevas fibras <i>Disminuye</i> estimulando la muerte de las fibras existentes	
	Mionectina	<i>Aumenta</i> inhibiendo la muerte de las fibras existentes <i>Disminuye</i> estimulando la muerte de las fibras existentes	<i>Aumenta</i> estimulando la formación de mitocondrias
Potencialmente perjudiciales	Miostatina	<i>Disminuye</i> estimulando la muerte de las fibras existentes	<i>Disminuye</i> inhibiendo la oxidación de los ácidos grasos y la glucosa
	Interleuquina-6	<i>Disminuye</i> estimulando la atrofia de las fibras existentes	<i>Aumenta</i> estimulando la oxidación de los ácidos grasos
	Interleuquina-8	<i>Disminuye</i> estimulando la atrofia de las fibras existentes	
	GDF-11	<i>Disminuye</i> inhibiendo la generación de nuevas fibras	

*Nota.* BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; SPARC, proteína ácida secretada rica en cisteína; FGF-21, factor de crecimiento de los fibroblastos-21; GDF-11, factor de diferenciación del crecimiento-11; , FSTL1, proteína similar a la folistatina 1

En resumen, las mioquinas están abriendo un nuevo campo de investigación en las Ciencias de la Salud con descubrimientos y aplicaciones en varias áreas médicas, incluidas la metabólica y la cardiovascular (Fiuza-Luces et al., 2018; Pedersen, 2011; Barbalho et al., 2020). Aunque aún quedan muchos aspectos por dilucidar tanto sobre el papel fisiológico de las mioquinas, como sobre su contribución a la fisiopatología de la IC, estas sustancias emergen como nuevos biomarcadores y/o dianas terapéuticas potenciales de la ME de los pacientes con IC. Además, algunas de las mioquinas son producidas también en el miocardio (es el caso de la proteína similar a la folistatina 1 o FSTL1) y otras actúan sobre el miocardio (como la propia FSTL1, la irisina y

la apelina), lo que permite sugerir su posible implicación en el remodelado miocárdico de la IC (Fiuza-Luces et al., 2013 y 2018).

## **Papel del EF en el tratamiento de la IC**

### ***Efectos en el Conjunto de los Pacientes con IC***

La incorporación del EF al conjunto de medidas terapéuticas de la IC data de los últimos años. De hecho, hace dos décadas no se le otorgaba una consideración específica en el tratamiento de los pacientes con IC. (Baraita et al., 2000)

En una revisión sistemática de 11 ensayos clínicos se puso de manifiesto que la rehabilitación cardíaca basada en el EF en pacientes con IC (tanto ICFEr como ICFEp, aunque predominando el primer tipo) parece no tener impacto sobre la mortalidad a corto plazo (<12 meses de seguimiento), probablemente reduce el riesgo de ingresos hospitalarios por todas las causas y puede reducir ingresos hospitalarios específicos de IC a corto plazo (hasta 12 meses) y confiere una mejora clínicamente importante en los aspectos relacionados con la calidad de vida asociada a la salud, si bien los efectos favorables mencionados se basan en evidencias de baja calidad (Long et al., 2019) (Tabla 2).

**Tabla 2**

*Efectos del EF sobre distintos parámetros clínicos, de calidad de vida y funcionales en los pacientes con IC*

<b>Parámetros</b>	<b>Todos los tipos de IC</b>	<b>Referencias</b>	<b>ICFER</b>	<b>Referencias</b>	<b>ICFEP</b>	<b>Referencias</b>
<b>Mortalidad</b>	No cambia	Ding (2017) Long et al. (2019)				
	Disminuye	Ventura-Clapier et al (2007)				
<b>Hospitalización por IC</b>	Disminuye	Long et al. (2019)	Disminuye	Seferovic et al. (2019)		
<b>Calidad de vida</b>	Aumenta	Long et al. (2019) Ventura-Clapier et al (2007)	Aumenta	Pelliccia et al. (2021)	Aumenta	Ponikowski et al. (2016) Pelliccia et al. (2021)
	No cambia	Ding (2017)				
<b>Función cardíaca</b>					Aumenta	Ponikowski et al. (2016)
<b>Consumo máximo de oxígeno</b>			Aumenta	Pelliccia et al. (2021)	Aumenta	Ponikowski et al. (2016) Pelliccia et al. (2021).

*Nota.* IC, insuficiencia cardíaca; ICFEr, IC con fracción de eyección reducida; ICFEp, IC con fracción de eyección preservada (Entre paréntesis figuran las referencias que sustentan los efectos mencionados; para más explicación ver texto).

Un meta-análisis de 19 y 25 ensayos controlados aleatorios comparando la calidad de vida y la mortalidad, respectivamente, entre pacientes con IC que siguieron un programa de EF y pacientes que recibieron la atención médica habitual no mostró diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los dos parámetros (Ding, 2017) (Tabla 3). Es de destacar que en 6 de los ensayos sobre mortalidad se observó una tendencia a la reducción de la misma en los pacientes tratados con EF cuando el seguimiento se prolongaba más allá de los 12 meses (Ding, 2017) (Tabla 2).

Desde el punto de vista del tipo de EF, en pacientes con IC estable se recomienda el ejercicio aeróbico continuado moderado debido a su demostrada eficacia y seguridad (Pelliccia et al., 2021). Recientemente, el entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT) también se ha considerado como una modalidad alternativa de EF para pacientes de bajo riesgo (Pelliccia et al., 2021). Este tipo de ejercicio aeróbico prolongado ayudara a contrarrestar los efectos que produce la ME en los pacientes de IC mejorando el suministro de oxígeno y sustratos, y la eficiencia metabólica del musculo esquelético y el cardiaco. (Ventura-Clapier et al., 2007).

El entrenamiento con ejercicios de fuerza puede complementar, pero no sustituir, el entrenamiento con ejercicios aeróbicos en pacientes con IC, estando especialmente recomendado en pacientes con disminución de la masa y la función muscular (Pelliccia et al., 2021). El entrenamiento de fuerza, invierte la pérdida de masa de músculo esquelético y el desacondicionamiento físico sin provocar un estrés excesivo en el corazón. La intensidad del entrenamiento se puede ajustar preferiblemente a un nivel de carga en el que el paciente puede realizar 10-15 repeticiones en un nivel 15 de la escala Borg RPE 21.

### ***Efectos en los Pacientes con ICFEr***

Un meta-análisis de 44 ensayos con pacientes con ICFEr y ambos mostró que el EF se asociaba con una reducción de los ingresos hospitalarios en general, así como por IC en particular, siendo incierto el efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud por la baja calidad de la evidencia (Seferovic et al., 2019) (Tabla 2).

En lo que se refiere al tipo de EF, un meta-análisis reciente mostró que el método HIIT fue superior al entrenamiento continuo moderado (ECM) en la mejora del consumo máximo de oxígeno en pacientes con ICFEr a corto plazo (Pelliccia et al., 2021).

Un meta-análisis demostró que en los pacientes con ICFEe que no pueden participar en programas de EF aeróbico, el ejercicio de fuerza como única intervención tiene la capacidad de aumentar la fuerza muscular, la capacidad aeróbica y la calidad de vida en pacientes con ICFEr (Pelliccia et al., 2021). Además, se puso de manifiesto que en pacientes con IC avanzada o en

pacientes con baja tolerancia al ejercicio, el ejercicio de fuerza se puede aplicar con seguridad si se entrenan pequeños grupos musculares (Pelliccia et al., 2021).

### ***Efectos en los Pacientes con ICFEp***

Existe evidencia de que en pacientes con ICFEp, el EF ejerce diversos efectos beneficiosos, incluyendo mejora en la capacidad de ejercicio, comprobada objetivamente utilizando el consumo máximo de oxígeno, la calidad de vida y la función diastólica, evaluada por ecocardiografía (Ponikowski et al., 2016; Pelliccia et al., 2021) (Tabla 2). Estos efectos beneficiosos parecen estar mediados por mejoras en el metabolismo oxidativo del músculo y en la función vascular (Pelliccia et al., 2021).

El programa de EF para pacientes con ICFEp debe consistir en ejercicio de resistencia continuo de intensidad moderada de gran masa muscular (Upadhya y Kitzman, 2020). Se realiza durante 20 a 60 minutos por sesión, de 3 a 5 días por semana. El ejercicio se suele realizar en bicicleta o cinta de correr. La duración y la frecuencia del esfuerzo deben incrementarse antes de aumentar la intensidad.

Niveles de resistencia más altos como HIIT (4 x 4 min a 85-90% frecuencia cardíaca máxima, con 3 min de recuperación activa) han revelado efectos positivos sobre la función miocárdica en los pacientes con ICFEp, pero los datos se limitan a un grupo pequeño de pacientes (Pelliccia et al., 2021). El HIIT realizado durante 4 semanas mejoró significativamente el consumo máximo de oxígeno y la función diastólica del ventrículo izquierdo. El EF de mayor intensidad debe limitarse a pacientes estables y puede introducirse gradualmente después de 4 semanas de trabajo de ejercicio continuo de intensidad moderada (Pelliccia et al., 2021).

Las sesiones de ejercicio deben comenzar con fases cortas de 10 minutos de resistencia y 10 min de ejercicios de fuerza, que deben prorrogarse en el tiempo durante un período de 4 semanas. El objetivo final debe ser de al menos 30-45 min durante un mínimo de 3 días a la semana. Dependiendo del estado sintomático del paciente y de su capacidad funcional, se pueden introducir intervalos de mayor intensidad (Pelliccia et al., 2021).

En resumen, la evidencia científica muestra que la rehabilitación cardíaca basada en el EF (utilizando programas de entrenamiento aeróbico complementado con entrenamiento de fuerza) puede deparar efectos beneficiosos en los pacientes con IC, especialmente en los pacientes con ICFEp, siendo una parte importante de sus programas de prevención y tratamiento. Sin embargo, es preciso hacer más estudios incluyendo a los pacientes con IC generalmente menos representados (pe., los pacientes más añosos y frágiles), así como estudios en los que el programa

de EF se personalice a partir de criterios objetivos que reflejen la ME de cada paciente con IC (Seferovic et al., 2019)

**Tabla 3**

*Efectos de distintos tipos de EF en los parámetros funcionales de los distintos tipos de IC*

Tipos de entrenamiento	Todos los tipos de IC	ICFEr	ICFEp
<b>Entrenamiento aeróbico continuo moderado (ECM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumenta el suministro de oxígeno</li> <li>• Aumenta el suministro de sustratos</li> <li>• Aumenta la eficiencia metabólica del músculo esquelético y cardíaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora del consumo máximo de oxígeno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad de ejercicio</li> <li>• Función diastólica del ventrículo izquierdo</li> <li>• Metabolismo oxidativo</li> <li>• Función vascular</li> </ul>
<b>Entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora del consumo máximo de oxígeno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Función miocárdica</li> <li>• Consumo máximo de oxígeno</li> <li>• Función diastólica del ventrículo izquierdo</li> </ul>
<b>Entrenamiento de Fuerza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invierte la pérdida de masa de músculo esquelético</li> <li>• Invierta el desacondicionamiento físico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumenta la fuerza muscular</li> <li>• Aumenta la capacidad aeróbica</li> </ul>	

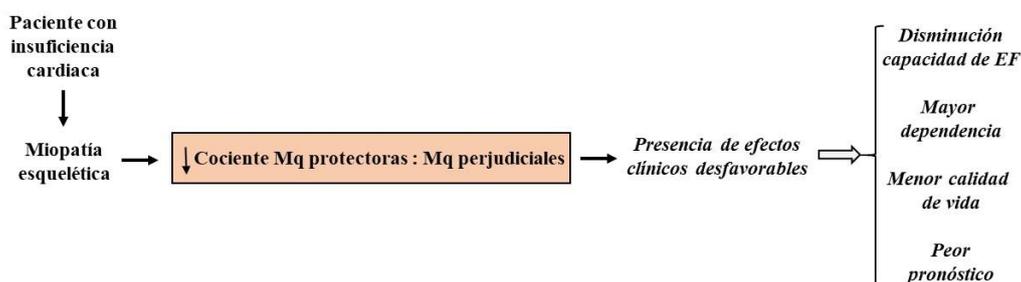
## Hipótesis De Trabajo

### Hipótesis principal (Figura 2):

- En los pacientes con IC y ME existe un desequilibrio de las mioquinas con un déficit de las protectoras con respecto a las perjudiciales, por lo que el cociente entre sus concentraciones sanguíneas está disminuido con respecto a la población control sin IC y sin ME.

### Figura 2

#### *Hipótesis principal*

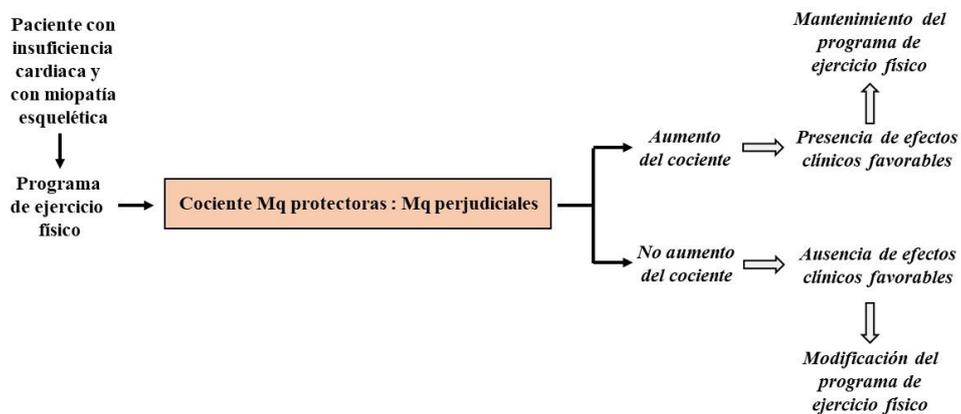


### Hipótesis secundarias (Figura 3):

- La realización de EF en los pacientes con IC y ME modifica favorablemente el balance de las mioquinas mediante el incremento de las protectoras y la reducción de las perjudiciales y aumentando el cociente entre sus concentraciones sanguíneas.
- El aumento del cociente entre las concentraciones sanguíneas de mioquinas protectoras y perjudiciales se asocia con la mejoría clínica (tolerancia al ejercicio, calidad de vida, parámetros funcionales cardiacos, pronóstico) de los pacientes con IC y ME (Figura 2).
- Las variaciones del cociente entre las concentraciones sanguíneas de las mioquinas protectoras y las perjudiciales observadas con el EF puede ser un biomarcador de la respuesta del músculo esquelético al mismo y servir así para su dosificación individualizada en el tratamiento de la ME.

### Figura 3

#### *Hipótesis Secundarias*



### Objetivos

- 1°. Evaluar los efectos de distintos programas de EF sobre el cociente entre las concentraciones sanguíneas de mioquinas protectoras y perjudiciales en pacientes con IC (tanto ICFEr, como ICFEp) y ME, así como en sujetos control sin IC y sin ME
- 2°. Analizar las posibles asociaciones de los cambios inducidos por los programas de EF en el cociente de las concentraciones sanguíneas de la mioquinas con parámetros de tolerancia al ejercicio, calidad de vida, función cardíaca, y pronóstico.

## **Justificación e Interés**

La IC, y especialmente la ICFEp, constituye un problema mayor de salud pública, cuyas necesidades médicas no están cubiertas, y que por su carga clínica, económica y social supone una de las principales amenazas actuales y futuras para la sostenibilidad del sistema sanitario.

Dado el impacto que la intolerancia al EF provocada por la miopatía esquelética tiene sobre la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con IC, las actuaciones orientadas a restituir la capacidad de ejercicio en los mismos, especialmente en los pacientes con ICFEp, están recibiendo una atención creciente en el conjunto de las medidas implementadas para su tratamiento. Por tanto, la exploración de nuevas vías para aplicar los programas de EF en los pacientes con IC está plenamente justificada en el momento actual.

El interés de la propuesta del presente proyecto radica en que por primera vez se utilizaría la medición de las concentraciones circulantes de mioquinas como un biomarcador útil tanto para personalizar el tipo de programa de EF a prescribir en cada paciente con IC, como para evaluar el grado de beneficio sobre la ME obtenido con el programa. Además, las variaciones de las mioquinas circulantes pueden orientar la dosificación individualizada del EF en cada paciente.

Por tanto, el presente proyecto tiene una doble utilidad. Desde el punto de vista de las Ciencias de la Salud propiciar la mejora clínica de los pacientes con IC actuando sobre la ME, y desde el punto de vista de las Ciencias de la Actividad Física y el Deporte desarrollar una nueva metodología basada en las mioquinas para propiciar esa mejoría. En este sentido, los resultados de este proyecto pueden contribuir a facilitar la presencia laboral de los profesionales de las Ciencias de la Actividad Física y el Deporte en el ámbito de la medicina y de la sanidad en general. En concreto, este proyecto apoya la idea de que dichos profesionales deben formar parte obligada de los equipos multidisciplinares de profesionales implicados en el tratamiento de los pacientes con IC.

## Método De Trabajo

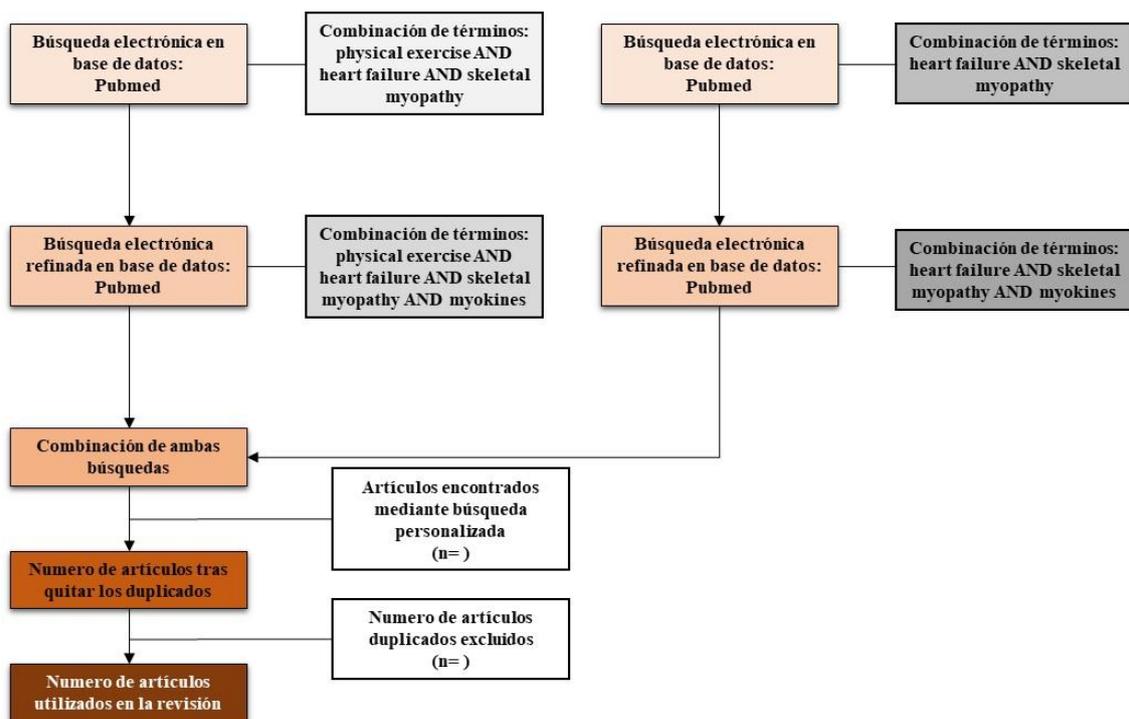
Este estudio ha consistido en una revisión bibliográfica centrada en la posible implicación de las mioquinas en el desarrollo y el mantenimiento de la ME de los pacientes con IC y su posible modificación beneficiosa mediante el EF.

Para ello, se ha llevado a cabo una revisión sistemática, basada en la actualización de las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (Page et al., 2020)), realizando una búsqueda estructurada en las bases de PubMed.

La figura 4 muestra un esquema del procedimiento seguido según las recomendaciones de las guías PRISMA.

**Figura 4**

*Esquema PRISMA*



Las publicaciones de interés se han identificado incluyendo combinaciones de las siguientes palabras clave: EF, IC, ME, Mq. La búsqueda se ha limitado al periodo enero 2000-febrero 2021, preferiblemente entre enero 1995 y marzo 2021. La calidad metodológica de los artículos seleccionados se ha evaluado mediante el formulario de revisión crítica de McMaster (Law et al.,1998).

La selección publicaciones, el análisis de los datos y la elaboración del presente texto se han consensado con el Profesor Javier Díez, Catedrático de Medicina, Director del Programa de Enfermedades Cardiovasculares del Centro de Investigación Médica Aplicada y de la Clínica Universitaria, de la Universidad de Navarra en Pamplona, y experto en IC que ha actuado como consultor externo.

## Resultados

### Hallazgos Bibliográficos y Selección de Artículos

La Tabla 3 muestra los datos relativos a los artículos identificados en PubMed tras efectuar las correspondientes búsquedas empleando combinaciones de los diversos términos clave. Se han efectuado tres tipos de combinaciones que incluyeran o no el EF y, por tanto, más cercanas a la realidad de las Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, y otras dos que no lo incluyeran y más próximas pues a las Ciencias de la Salud.

Centrando el análisis en el periodo de interés 2010-2021 en el ámbito de las Ciencias de la Actividad Física y el Deporte la primera combinación (EF+IC+ME) identifica 141 artículos y la segunda combinación (EF+IC+ME+Mq) 3 artículos. Para el mismo periodo temporal en el ámbito de las Ciencias de la Salud la primera combinación (IC+ME) identifica 437 artículos, y la segunda combinación (IC+ME+Mq) 43 artículos. De estos datos se desprende que en términos de publicación científica el campo de las Mq está muy poco desarrollado en los pacientes con IC y ME tanto en el ámbito de las Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, como en el ámbito de las Ciencias de la Salud. A destacar que en el periodo 1995-2009 no se ha identificado ningún artículo en la búsqueda con la combinación EF+IC+ME+Mq y sólo 4 artículos en la búsqueda con la combinación IC+ME+Mq.

**Tabla 4**

*Artículos identificados con diversas combinaciones de términos clave de búsqueda*

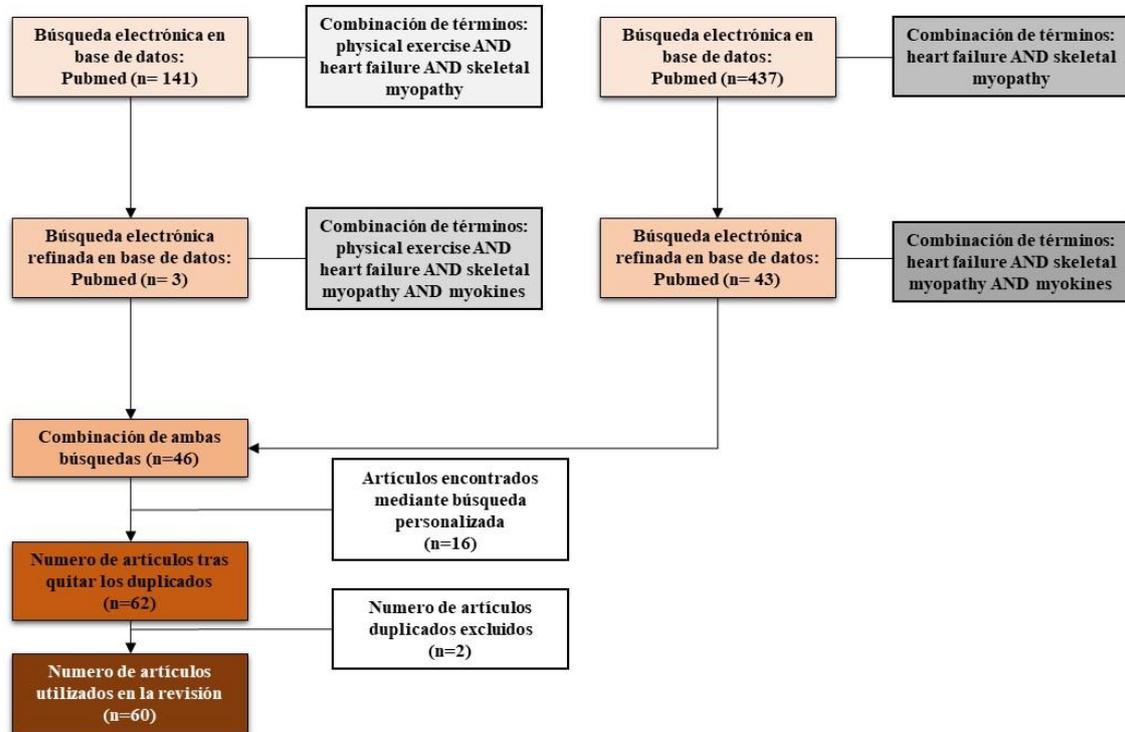
Combinaciones	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
EF + IC + ME	1	2	2	2	2	6	7	6	6	4	11	9	8	10	9	9	14	6	19	15	9	15	12	18	11	11	2	
EF + IC + ME + Mq	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	
IC + ME	9	9	7	12	14	15	21	14	17	14	34	25	25	29	35	34	37	32	41	38	39	42	34	53	53	44	8	
IC + ME + Mq	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	4	0	9	10	7	5	2

*Nota.* EF, ejercicio físico; IC, insuficiencia cardiaca; ME, miopatía esquelética; Mq, mioquinas

La aplicación de las guías PRISMA arrojó el siguiente resultado (Figura 5):

**Figura 5**

*Resultados conseguidos siguiendo la guía PRISMA*



## Discusión

### Las Mioquinas en la IC a Partir de la Bibliografía Existente

Como se recoge en la Tabla 4, se han descrito alteraciones en la expresión en músculo esquelético y/o en músculo cardiaco y/o en las concentraciones sanguíneas de diversas mioquinas en pacientes con IC comparados con sujetos control.

**Tabla 5**

*Cambios de las concentraciones sanguíneas y/o de la expresión en el músculo esquelético o el cardiaco de mioquinas en los pacientes con insuficiencia cardiaca*

Aumenta la expresión/ concentración	Referencias	Disminuye la expresión/ concentración	Referencias
SPARC	Brezin Ae & Kremzer AA (2015)		
GDF-11	Opstad Tb et al (2019) Lim H & Zhu YZ (2006)		
Interleuquina-6	Aukrust P et al (1999) Torre-Amione G et al (1996)		
Interleuquina-8	Shetelig C et al (2018) Segiet OA et al (2019)		
Miostatina	Ishida I et al (2017) Chen P et al (2019) Gruson D et al (2011) George I et al (2010)	Miostatina	Goletti S & Gruson D (2015)
Apelina	Földes G et al (2003)	Apelina	Földes G et al (2003)
FSTL1	El-Armouche et al (2011) Tanaka K et al (2016)		
		Irisina	AbdEl-Mottaleb NA et al (2019) Kalhan AK et al (2018)
		BDNF	Fukushima A et al (2015)
		Interleuquina-15	Guo L et al (2020)
		FGF-21	Haberka M et al (2019) Chou RH et al (2016)
		Decorina	Mujumdar VS & Tyagi SC (1999)
		Mionectina	Das DKH et al (2020)

*Nota.* SPARC, proteína ácida secretada rica en cisteína; ; GDF-11, factor de diferenciación del crecimiento-11 FSTL1, proteína similar a la folistatina ; FGF-21, factor de crecimiento de los fibroblastos-21; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro

Aunque no se han efectuado estudios sistemáticos comparando las concentraciones de mioquinas en pacientes con ICFeR y en pacientes con ICFeP, en un estudio reciente se observó que la concentración de irisina era superior en los pacientes con ICFeP que en los pacientes con ICFeR (Silvestrini et al., 2019). Por el contrario, en otro estudio no se hallaron diferencias en las concentraciones de miostatina entre pacientes con ICFeR y paciente con ICFeP (Chen et al.,

2019). Tampoco se han hallado diferencias en las alteraciones de la FSTL1 al comparar los dos tipos de IC (El-Amouche et al., 2011; Tanaka et al., 2016).

Tal como proponen Takada et al. (2020) y Berezin et al. (2021) estas observaciones han de evaluarse con suma cautela, pues pueden darse discrepancias para una misma mioquina entre sus medidas en tejido y en sangre (es el caso de la apelina) o entre su medida en sangre entre distintas poblaciones de pacientes (es el caso de la miostatina). Además, los factores que influyen la expresión tisular y la concentración circulante de estas moléculas son múltiples y, en su mayoría desconocidos. A pesar de estas limitaciones y a partir de los cambios en la expresión tisular y/o las concentraciones de mioquinas se ha propuesto que estas moléculas pueden estar implicadas en los mecanismos responsables de la ME de la IC (Berezin et al., 2021). En concreto, se ha propuesto que la disminución de las mioquinas protectoras y/o el aumento de las mioquinas perjudiciales reduce la tolerancia al EF en los pacientes con IC.

Por otra parte, datos recientes indican que las concentraciones sanguíneas de algunas mioquinas también se asocian con el pronóstico de los pacientes con IC, especialmente de los pacientes con ICFEr (Berezin y Berezin, 2020). Así, la disminución de la concentración de BDNF (Barman et al., 2019) y el aumento de la concentración de miostatina (Chen et al., 2019) se asocian con el riesgo de hospitalización por descompensación aguda de la IC y con el riesgo de muerte. Sorprendentemente, en los pacientes en los que la irisina y el FGF-21 no descienden, o en los pacientes en los que la SPARC no aumenta tienen un pronóstico mejor que los pacientes en los que sí cambian. Por tanto, los mecanismos que relacionan las mioquinas circulantes con el pronóstico de los pacientes con IC están aún por esclarecer.

### **Datos Preliminares Sobre la Asociación de Algunas Mioquinas con la ME en la IC**

En un trabajo efectuado por Sobieszek et al. (2020) se comprobó que las concentraciones plasmáticas de irisina eran significativamente superiores en mujeres con IC y caquexia que en mujeres con IC sin caquexia. En el mismo estudio se observó que la irisina plasmática se asociaba favorablemente con la función cardiaca, de tal modo que a mayor concentración de irisina correspondía una mejor función sistólica (medida por la FE), un menor nivel de remodelado ventricular adverso (medido por las dimensiones de la cámara ventricular) y de estrés hemodinámico aurículo-ventricular (medido por los niveles circulantes del fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B [NT-proBNP] en las pacientes) (Tabla 5). En otro estudio (Lecker et al., 2012) se demostró que la expresión de la irisina en el músculo vasto lateral de pacientes con IC se asociaba favorablemente con el rendimiento del ejercicio aeróbico medida mediante el consumo de oxígeno.

**Tabla 6**

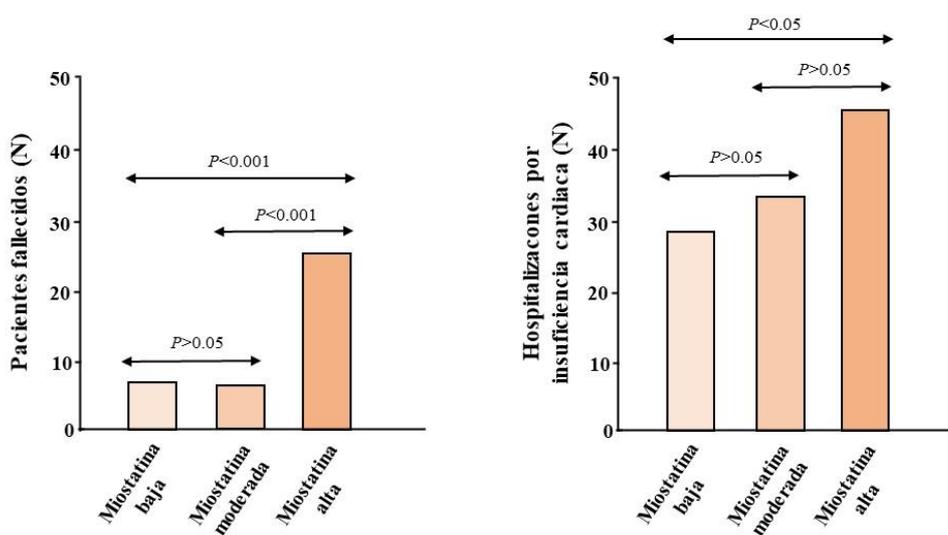
*Correlaciones de la concentración sanguínea de irisina con diversos parámetros cardiacos en los pacientes con insuficiencia cardiaca*

Parámetro cardiaco	Coefficiente de correlación	Intervalo e confianza del 95%	Valor de P
Fracción de eyección	+0.253	+0.010 a +0.471	0.046
Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo	-0.326	-0.529 a -0.090	0.009
Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo	-0.272	-0.485 a -0.027	0.030
Fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B	-0.320	-0.52 a -0.080	0.010

En lo que respecta a la miostatina, se ha descrito un exceso de su expresión en el miocardio de mujeres con IC comparadas con varones con IC (Ishida et al., 2017). Además, el exceso de miostatina miocárdica en las mujeres con IC se asociaba con la disminución del índice de masa corporal. En otro estudio, se comprobó que las concentraciones sanguíneas de miostatina se asociaban con la severidad de la IC evaluada tanto con parámetros clínicos (Figura 6) como hormonales (Chen et al., 2019).

**Figura 6**

*Relación entre la concentración sanguínea de miostatina y parámetros clínicos de la IC*



## Una Simulación del Posible Papel de las Mioquinas en la respuesta al EF en la IC

Dado que no existen en la actualidad datos clínicos demostrativos del efecto de distintos programas de EF sobre las mioquinas en pacientes con IC y ME en la Tabla 5 se muestra una simulación de los resultados esperables de dichos programas en dos de las mioquinas más representativas: Irisina (mioquina protectora) y miostatina (mioquina perjudicial).

**Tabla 7**

*Evaluación de los efectos posibles del EF sobre las concentraciones sanguíneas de mioquinas en los pacientes con IC*

Programa de ejercicio físico	Irisina			Miostatina			Cociente irisina:miostatina		
	Aumenta	Disminuye	No cambia	Aumenta	Disminuye	No cambia	Aumenta	Disminuye	No cambia
<b>Resistencia aeróbica</b>	Favorable	Desfavorable	Neutral	Desfavorable	Favorable	Neutral	Favorable	Desfavorable	Neutral
<b>Fuerza</b>	Favorable	Desfavorable	Neutral	Desfavorable	Favorable	Neutral	Favorable	Desfavorable	Neutral
<b>Concurrente</b>	Favorable	Desfavorable	Neutral	Desfavorable	Favorable	Neutral	Favorable	Desfavorable	Neutral

Al tratarse de una simulación, no se han especificado para cada programa de EF los parámetros sobre los que se ha elaborado (frecuencia, intensidad, tipo, tiempo, volumen y progresión). Además, parece razonable que dichos parámetros se individualicen a partir de los valores basales del cociente irisina:miostatina de cada paciente.

## Conclusiones

Tras haber completado la revisión bibliográfica ya haber analizado los resultados expuestos anteriormente hemos formulado las siguientes conclusiones:

1<sup>a</sup>.

La amenaza actual y futura que la IC representa para la sostenibilidad del sistema sanitario requiere el empleo y/o la intensificación de medidas terapéuticas costo-eficientes entre las que se encuentra el EF.

2<sup>a</sup>.

El empleo terapéutico del EF puede tener un impacto favorable sobre la calidad de vida del paciente, así como sobre la evolución y los desenlaces de la propia IC.

3<sup>a</sup>.

El EF en los pacientes con IC tiene que tener como objetivo principal mejorar su ME y dicha mejoría se ha de evaluar empleando parámetros convencionales como los empleados hasta ahora, pero también nuevos parámetros que permitan la personalización del programa de EF prescrito en cada paciente con IC (p.e., las mioquinas).

4<sup>a</sup>.

Aunque los datos existentes al respecto son escasos, se ha demostrado que en los pacientes con IC están alteradas las concentraciones sanguíneas de algunas mioquinas (con déficit de las mioquinas mioprotectoras comparadas con las mioquinas mioperjudiciales), así como que dichas concentraciones se asocian con parámetros clínicos relacionados con la mayor o menor severidad de la ME y de la propia IC.

5<sup>a</sup>.

Dado que la producción muscular de mioquinas está controlada por la contracción muscular, la modificación mediante el EF de la producción de mioquinas, evaluada mediante su determinación

sanguínea, emerge como un nuevo objetivo del tratamiento con EF de la ME de los pacientes con IC, así como un nuevo biomarcador para la personalización del EF en cada paciente.

6ª.

Una aplicación práctica de lo expuesto en la conclusión anterior sería la de programar un EF basado tanto en el ejercicio aeróbico como en el ejercicio de fuerza (concurrente) en los pacientes en los que hay que estimular la irisina e inhibir la miostatina. De donde se desprende que los objetivos a conseguir con las mioquinas determinarán en cada paciente el programa de EF.

## **Propuesta**

Dada la poca información científica existente en la literatura científica sobre las relaciones IC-ME-Mq-EF se imponen estudios confirmatorios de la conclusión antecedente. Para ello, se propone un plan de trabajo con el que se pretende confirmar las hipótesis y los objetivos planteados anteriormente en este trabajo. La propuesta de este trabajo cuenta con las siguientes fases y objetivos:

### **Primera Fase o Estudio Piloto Observacional**

#### *Objetivo 1º*

Definir los valores de normalidad de las concentraciones sanguíneas de diversas mioquinas (p.e., irisina y miostatina) en un grupo control de sujetos sanos.

#### *Objetivo 2º*

Determinar en pacientes con ICFEr e ICFEp (N=30-40) las concentraciones sanguíneas de irisina y miostatina y compararlas con las concentraciones medidas en el grupo control.

#### *Objetivo 3º*

Estudiar en pacientes con ICFEr e ICFEp (N=30-40) las posibles asociaciones existentes entre las concentraciones sanguíneas de irisina y miostatina y los parámetros relacionados con la IC, otras comorbilidades, la ME, la composición corporal y la calidad de vida.

### **Segunda Fase o Estudio de Intervención Mediante EF**

#### *Objetivo 1º*

Estudiar en pacientes con ICFEr e ICFEp (N=100-120) los efectos de distintos tipos de EF sobre las concentraciones sanguíneas de mioquinas y su balance, así como sobre los parámetros relacionados con la IC, otras comorbilidades, la ME, la composición corporal y la calidad de vida.

#### *Objetivo 2º*

Estudiar las posibles asociaciones existentes entre los cambios inducidos por el EF en las Mq y los cambios inducidos sobre los parámetros relacionados con la IC, otras comorbilidades, la ME, la composición corporal y la calidad de vida.

## Referencias

- Abd El-Mottaleb, N. A., Galal, H. M., El Maghraby, K. M., & Gadallah, A. I. (2019). Serum irisin level in myocardial infarction patients with or without heart failure. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 97(10), 932-938.
- Aukrust, P., Ueland, T., Lien, E., Bendtzen, K., Müller, F., Andreassen, A. K., ... & Gullestad, L. (1999). Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 83(3), 376-382.
- Baraita, A., Baño, A., Berrazueta, J., Lamiel, R., Luengo, E., Manonelles, P., & Pons, C. (2000). Guías de práctica clínica de la sociedad española de cardiología sobre la actividad física en el cardiópata (II). *Archivos de Medicina del Deporte*, 53(5) 684-726.
- Barbalho, S. M., de Alvares Goulart, R., Bechara, M. D., Audi, M., LM, G. C., & Buchain, D. V. (2020). Myokines: a descriptive review. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 60(12), 1583-1590.
- Barman, H.A., Şahin, I., Atıcı, A., Durmaz, E., Yurtseven, E., Ikitimur, B., & Keles, I. (2019). Prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor levels in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Anatol J Cardiol*. 22(6), 309-316.
- Berezin, A. E., & Berezin, A. A. (2020). Heart failure-induced myopathy: the predictive role of altered myokines' profile. *Journal of Cardiology and Therapy*, 7(1), 954-958.
- Berezin, A. E., Berezin, A.A., & Lichtenauer, M. (2021). Myokines and heart Failure: challenging role in adverse cardiac remodeling, myopathy, and clinical outcomes. *Disease Markers*, 2021, 6644631.
- Berezin, A. E., & Kremzer, A. A. (2015). Predictive value of circulating osteonectin in patients with ischemic symptomatic chronic heart failure. *Biomedical Journal*, 38(6), 523-530.
- Cook, C., Cole, G., Asaria, P., Jabbour, R., & Francis, D. P. (2014). The annual global economic burden of heart failure. *International Journal of Cardiology*, 171(3), 368-376.
- Chapleau, M. W. (2014). Contributions of skeletal muscle myopathy to heart failure: novel mechanisms and therapies. *Experimental Physiology*, 99(4), 607-608.
- Chen, P., Liu, Z., Luo, Y., Chen, L., Li, S., Pan, Y., ... & Xu, D. (2019). Predictive value of serum myostatin for the severity and clinical outcome of heart failure. *European Journal of Internal Medicine*, 64, 33-40.
- Chou, R. H., Huang, P. H., Hsu, C. Y., Chang, C. C., Leu, H. B., Huang, C. C., ... & Lin, S. J. (2016). Circulating fibroblast growth factor 21 is associated with diastolic dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Scientific Reports*, 6(1), 1-10.

- Das, D. K., Graham, Z. A., & Cardozo, C. P. (2020). Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: recent advances and future perspectives. *Acta Physiologica*, 228(2), e13367.
- Delgado, J. F., Oliva, J., Llano, M., Pascual-Figal, D., Grillo, J. J., Comín-Colet, J., ... & Peña, L. M. (2014). Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 67(8), 643-650.
- Ding, R. (2017). Exercise-based rehabilitation for heart failure: clinical evidence. *Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment*, 31-49.
- Di Raimondo, D., Tuttolomondo, A., Musiari, G., Schimmenti, C., Angelo, A., & Pinto, A. (2016). Are the myokines the mediators of physical activity-induced health benefits? *Current Pharmaceutical Design*, 22(24), 3622-3647.
- El-Armouche, A., Ouchi, N., Tanaka, K., Doros, G., Wittköpper, K., Thomas Schulze, T., ... & Sam, F. (2011). Follistatin-like 1 in chronic systolic heart failure: a marker of left ventricular remodeling. *Circ Heart Fail*, 4(5), 621-627.
- Fiuza-Luces, C., Garatachea, N., Berger, N.A., Lucia, A. (2013). Exercise is the real polypill. *Physiology*, 28(5), 350-358.
- Fiuza-Luces, C., Santos-Lozano, A., Joyner, M., Carrera-Bastos, P., Picazo, O., Zugaza, J.L., Izquierdo, M., Ruilope, L.M., Lucia, A. (2018). Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nature Reviews Cardiology*, 15(12), 731-743.
- Földes, G., Horkay, F., Szokodi, I., Vuolteenaho, O., Ilves, M., Lindstedt, K. A., ... & Tóth, M. (2003). Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 308(3), 480-485.
- Fukushima, A., Kinugawa, S., Homma, T., Masaki, Y., Furihata, T., Yokota, T., ... & Tsutsui, H. (2015). Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 21(4), 300-306.
- Fülster, S., Tacke, M., Sandek, A., Ebner, N., Tschöpe, C., Doehner, W., ... & Von Haehling, S. (2013). Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *European Heart Journal*, 34(7), 512-519.
- George, I., Bish, L. T., Kamalakkannan, G., Petrilli, C. M., Oz, M. C., Naka, Y., ... & Maybaum, S. (2010). Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. *European Journal of Heart Failure*, 12(5), 444-453.
- Goletti, S., & Gruson, D. (2015). Personalized risk assessment of heart failure patients: more perspectives from transforming growth factor super-family members. *Clinica Chimica Acta*, 443, 94-99.

- Gruson, D., Ahn, S. A., Ketelslegers, J. M., & Rousseau, M. F. (2011). Increased plasma myostatin in heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 13(7), 734-736.
- Guo, L., Liu, M. F., Huang, J. N., Li, J. M., Jiang, J., & Wang, J. A. (2020). Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(13), 7094-7101.
- Haberka, M., Machnik, G., Kowalówka, A., Biedroń, M., Skudrzyk, E., Regulska-Ilow, B., ... & Gąsior, Z. (2019). Epicardial, paracardial, and perivascular fat quantity, gene expressions, and serum cytokines in patients with coronary artery disease and diabetes. *Polish Archives of Internal Medicine*, 129(11), 738-746.
- Hamazaki, N., Kamiya, K., Matsuzawa, R., Nozaki, K., Ichikawa, T., Tanaka, S., ... & Ako, J. (2020). Prevalence and prognosis of respiratory muscle weakness in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Respiratory Medicine*, 161, 105834.
- Ishida, J., Konichi, M., Saitoh, M., Anker, M., Anker, S.D., Springer, J. (2017). Myostatin signalling is up-regulated in female patients with advanced heart failure. *International Journal of Cardiology*, 238, 37-42.
- Josiak, K., Jankowska, E. A., Piepoli, M. F., Banasiak, W., & Ponikowski, P. (2014). Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: significance of anabolic-androgenic hormones. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 5(4), 287-296.
- Kalkan, A. K., Cakmak, H. A., Erturk, M., Kalkan, K. E., Uzun, F., Tasbulak, O., ... & Celik, A. (2018). Adropin and irisin in patients with cardiac cachexia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 111(1), 39-47.
- Komei, T., Valero-Muñoz, M., Wilson, R.M, Essick, E.E., Fowler, C.T., Kazuto, M., ... & Sam, F. (2016). Follistatin like 1 regulates hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Translational Science*, 1(4), 207-221.
- Law, M., Stewart, C., Pollock, N., Letts, L., Bosch, J., & Westmorland, M. (1998). McMaster critical review form-quantitative studies. *McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based Practice Research Group*.
- Leal, L. G., Lopes, M. A., & Batista Jr, M. L. (2018). Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. *Frontiers in Physiology*, 9, 1307.
- Lecker, S.H., Zavin, A., Cao, P., Arena, R., Allsup, K., Daniels, K.M., ... & Forman, D.E. (2012). Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circulation Heart Failure*, 5(6), 812-818.

- Lee, J. H., & Jun, H. S. (2019). Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Frontiers in Physiology*, *10*, 42.
- Lim, H., & Zhu, Y. Z. (2006). Role of transforming growth factor- $\beta$  in the progression of heart failure. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *63*(22), 2584-2596.
- Long, L., Mordi, I. R., Bridges, C., Sagar, V. A., Davies, E. J., Coats, A. J., ... & Taylor, R. S. (2019). Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*(1), CD003331.
- Maggioni, A. P., Dahlström, U., Filippatos, G., Chioncel, O., Leiro, M. C., Drozdz, J., ... & Heart Failure Association of the ESC (HFA). (2010). EURObservational research programme: the heart failure pilot survey (ESC-HF pilot). *European Journal of Heart Failure*, *12*(10), 1076-1084.
- Mujumdar, V. S., & Tyagi, S. C. (1999). Temporal regulation of extracellular matrix components in transition from compensatory hypertrophy to decompensatory heart failure. *Journal of Hypertension*, *17*(2), 261-270.
- Norheim, F., Raastad, T., Thiede, B., Rustan, A.C., Drevon, C.A., Haugen, F. (2011). Proteomic identification of secreted proteins from human skeletal muscle cells and expression in response to strength training. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. *301*(5), E1013-E1021.
- Opstad, T. B., Kalstad, A. A., Pettersen, A. Å., Arnesen, H., & Seljeflot, I. (2019). Novel biomolecules of ageing, sex differences and potential underlying mechanisms of telomere shortening in coronary artery disease. *Experimental Gerontology*, *119*, 53-60.
- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine*, *18*(3), e1003583.
- Pedersen, B. K. (2011). Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain, Behavior, and Immunity*, *25*(5), 811-816.
- Pedersen, B. K., Akerstrom, T. C., Nielsen, A. R., & Fischer, C. P. (2007). Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology*, *103*(3), 1093-1098.
- Pelliccia, A., Sharma, S., Gati, S., Bäck, M., Börjesson, M., Caselli, S., ... & Wilhelm, M. (2021). 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, *42*(1), 17-96.

- Piepoli, M. F., & Crisafulli, A. (2014). Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes. *Experimental Physiology*, *99*(4), 609-615.
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., ... & Van Der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, *37*(27), 2129-2200.
- Sarría-Santamera, A., Prado-Galbarro, F. J., Martín-Martínez, M. A., Carmona, R., Gamiño Arroyo, A. E., Sánchez-Piedra, C., ... & del Cura González, I. (2015). Survival of patients with heart failure in primary care. *Atención Primaria*, *47*(7), 438-445.
- Savarese, G., & Lund, L. H. (2017). Global public health burden of heart failure. *Cardiac Failure Review*, *3*(1), 7-11.
- Seferovic, P. M., Ponikowski, P., Anker, S. D., Bauersachs, J., Chioncel, O., Cleland, J. G., ... & Coats, A. J. (2019). Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, *21*(10), 1169-1186.
- Segiet, O. A., Piecuch, A., Mielañczyk, Ł., Michalski, M., & Nowalany-Kozielska, E. (2019). Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction. *Anatolian Journal of Cardiology*, *22*(6), 287-299
- Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle–organ crosstalk: The emerging roles of myokines. *Endocrine Reviews*, *41*(4), 594-609.
- Shetelig, C., Limalanathan, S., Hoffmann, P., Seljeflot, I., Gran, J. M., Eritsland, J., & Andersen, G. Ø. (2018). Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(2), 187-198.
- Sicras-Mainar, A., Sicras-Navarro, A., Palacios, B., Varela, L., & Delgado, J. F. (2020). Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. *S1885-5857*(20), 30521-1.
- Silvestrini, A., Bruno, C., Vergani, E., Venuti, A., Favuzzi, A. M. R., Guidi, F., ... & Mancini, A. (2019). Circulating irisin levels in heart failure with preserved or reduced ejection fraction: A pilot study. *Plos One*, *14*(1), e0210320.
- Sobieszek, G., Powrózek, T., Mazurek, M., Skwarek-Dziewanowska, A., Małecka-Massalska, T. (2020). Electrical and hormonal biomarkers in cachectic elderly women with chronic heart failure. *J Clin Med*, *9*(4), 1021.

- Takada, S., Sabe, H., & Kinugawa, S. (2020). Abnormalities of skeletal muscle, adipocyte tissue, and lipid metabolism in heart failure: practical therapeutic targets. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 79.
- Torre-Amione, G., Kapadia, S., Benedict, C., Oral, H., Young, J. B., & Mann, D. L. (1996). Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Journal of the American College of Cardiology*, 27(5), 1201-1206.
- Upadhyya, B., & Kitzman, D. W. (2020). Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management. *Clinical Cardiology*, 43(2), 145-155.
- van Riet, E. E., Hoes, A. W., Wagenaar, K. P., Limburg, A., Landman, M. A., & Rutten, F. H. (2016). Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European Journal of Heart Failure*, 18(3), 242-252.
- Ventura-Clapier, R., Mettauer, B., & Bigard, X. (2007). Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. *Cardiovascular Research*, 73(1), 10-18.