

Artículo original

Cambios en los niveles de miostatina y folistatina, con relación al porcentaje muscular después de rehabilitación cardiaca en pacientes con falla cardiaca

Javier Eliecer Pereira Rodríguez ¹, Devi Geesel Peñaranda Florez ²,
Luis Fernando Ceballos Portilla ¹, Diana Marcela Ortega Garavito ^{2,3}

¹Grupo de investigación Alétheia, Centro de Estudios e Investigación Fisicol, Puebla, México

²Grupo de investigación Alétheia, Centro de Estudios e Investigación Fisicol, Cúcuta, Colombia

³Universidad de Pamplona, sede Cúcuta, Cúcuta, Colombia

Cómo citar: Pereira Rodríguez JE, Peñaranda Florez DG, Ceballos Portilla LF, Ortega Garavito DM. Cambios en los niveles de miostatina y folistatina, con relación al porcentaje muscular después de rehabilitación cardiaca en pacientes con falla cardiaca. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e892. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.892>

Recibido: 26/Mayo/2024

Aceptado: 06/Febrero/2025

Publicado: 11/Marzo/2025

Resumen

Contexto: la disminución de masa muscular representa una dificultad frecuente en los individuos que padecen de insuficiencia cardiaca. La miostatina y la folistatina podrían desempeñar un papel relevante en la aparición de esta condición en diversas enfermedades.


Objetivo: determinar los cambios en los niveles de miostatina y folistatina con relación al porcentaje muscular, después del programa rehabilitación cardiaca (PRC) fase II, en pacientes con falla cardiaca.

Metodología: investigación de tipo observacional con un enfoque descriptivo, adoptando un diseño prospectivo en un PRC fase II, orientado el entrenamiento de fuerza a altas cargas y bajas repeticiones, en participantes con falla cardiaca durante 24 sesiones. Se evaluaron con pruebas de esfuerzo, caminata de seis minutos, bioimpedancia y prueba *ELISA* (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) para medir los niveles de miostatina y folistatina. Todas las pruebas fueron realizadas antes y después del PRC.

Resultados: luego del PRC, los participantes (n=57) mejoraron significativamente su tolerancia al ejercicio y metros recorridos ($p < 0,05$). Hubo una reducción en los niveles de miostatina ($3073,9 \pm 298,26$ vs. $2227,9 \pm 106,40$; $p = 0,001$) y un aumento en los niveles de folistatina ($2169,8 \pm 100,83$ vs. $3235,2 \pm 0,85$; $p = 0,001$) después del PRC. Al resaltar que se encontró una correlación positiva entre los niveles de folistatina y porcentaje de masa muscular ($r = 0,8296$) y una correlación negativa entre los niveles de miostatina y porcentaje de masa muscular ($r = -0,8843$).

Destacados

- Primer estudio latinoamericano que demuestra el impacto del ejercicio físico sobre la expresión de los niveles de miostatina y folistatina.
- Aumento en los niveles de folistatina en un 49,11% y una reducción del 27,50% en los niveles de miostatina.
- Se encontró una correlación positiva fuerte entre el porcentaje muscular y la folistatina, y una correlación negativa fuerte entre el porcentaje muscular y la miostatina.

 **Correspondencia:** Javier Eliecer Pereira Rodríguez, avenida 1 #12-13, edificio San Diego, Centro, Cúcuta (Norte de Santander), Colombia. Correo-e: jepr87@hotmail.com

Conclusiones: estos resultados sugieren que un PRC enfocado al entrenamiento de fuerza, con altas cargas y bajas repeticiones, tiene impactos positivos en la salud cardiovascular y la expresión de miostatina y folistatina en individuos con falla cardíaca.

Palabras clave: rehabilitación cardíaca, miostatina, folistatina, entrenamiento de fuerza, tolerancia al ejercicio, ejercicio.

Changes in the myostatin and follistatin levels in relation to muscle percentage after cardiac rehabilitation in patients with heart failure

Abstract

Background: Decreased muscle mass is a common problem in individuals suffering from heart failure. Myostatin and follistatin may play a relevant role in the appearance of this condition in various diseases.

Purpose: Determine the changes in myostatin and follistatin levels in relation to muscle percentage after a cardiac rehabilitation program (CRP) in patients with heart failure

Methodology: Observational research with a descriptive approach, adopting a prospective design in a phase II CRP, oriented to strength training at high loads and low repetitions, in participants with heart failure during 24 sessions. They were evaluated with stress tests, six-minute walk, bioimpedance and ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) to measure myostatin and follistatin levels. All were performed before and after the CRP.

Results: After CRP, participants ($n=57$) significantly improved their exercise tolerance and meters walked ($p < 0.05$). There was a reduction in myostatin levels (3073.9 ± 298.26 vs 2227.9 ± 106.40 ; $p = 0.001$) and an increase in follistatin levels (2169.8 ± 100.83 vs 3235.2 ± 0.85 ; $p = 0.001$) after CRP. Highlighting that, a positive correlation was found between follistatin levels and percentage of muscle mass ($r=0.8296$) and a negative correlation between myostatin levels and percentage of muscle mass ($r=-0.8843$).

Conclusion: These results suggest that a CRP, focused on strength training with high loads and low repetitions, has positive impacts on cardiovascular health and the expression of myostatin and follistatin in individuals with heart failure.

Keywords: Cardiac rehabilitation, Myostatin, Follistatin, Strength training, Exercise tolerance, Exercise.

Highlights

- First Latin American study that demonstrates the impact of physical exercise on the expression of myostatin and follistatin levels.
- Increase in follistatin levels by 49.11% and a 27.50% reduction in myostatin levels.
- A strong positive correlation was found between muscle percentage and follistatin and a strong negative correlation between muscle percentage and myostatin.

Introducción

La pérdida de masa muscular es una complicación común y debilitante en pacientes con falla cardíaca, asociada con un aumento significativo en la morbilidad y mortalidad (1). A pesar de los avances en el tratamiento médico, la caquexia muscular sigue siendo un desafío clínico importante en esta población. Se ha identificado

un desequilibrio en la regulación de las proteínas musculares, como la miostatina, la folistatina y la decorina, como un contribuyente potencial a este fenómeno (2).

La miostatina, una proteína que actúa como un potente inhibidor del crecimiento muscular, se ha relacionado con la atrofia muscular en diversas condiciones patológicas (3). Por el contrario, la folistatina se encuentra codificada en el

cromosoma 5q11.2 (4) y dentro de su estructura contiene un sitio de unión a TGF- β , lo que le confiere la propiedad de unirse y neutralizar a varias hormonas (todas pertenecientes a la familia del TGF- β), como la activina (5), la miostatina (3) y las proteínas morfogénicas del hueso (6). Por lo tanto, la folistatina ha emergido como un regulador negativo de la miostatina, con efectos potenciales para promover la hipertrofia muscular y contrarrestar la pérdida de masa muscular.

Lo anterior se debe al papel de las mioquinas, las cuales son más de 650 mioquinas (7). Algunas mioquinas son responsables de mediar el suministro de energía en relación con episodios agudos de ejercicio. Las mioquinas también participan en la proliferación, diferenciación y regeneración muscular, independientemente del ejercicio (8-9). Durante el ejercicio, las mioquinas interactúan dentro del músculo y median en la comunicación entre músculos y órganos con el cerebro, el tejido adiposo, los huesos, el hígado, el intestino, el páncreas, el lecho vascular y la piel (7, 10).

Por otra parte, resaltamos que no todos los tipos de ejercicio y protocolos tienen el mismo efecto fisiológico. El entrenamiento de fuerza ha demostrado ser una estrategia efectiva para mejorar la fuerza y la masa muscular en diversas poblaciones (11), aunque su aplicación en pacientes con falla cardíaca ha sido menos explorada; sin embargo, se postula que el entrenamiento de fuerza puede modular la expresión de miostatina y folistatina, ofreciendo así un enfoque prometedor para mitigar la caquexia muscular en esta población (12).

En este estudio, se investigaron los efectos de un protocolo de entrenamiento de fuerza en la expresión de miostatina y folistatina en pacientes con falla cardíaca. Por lo tanto, nuestro objetivo en la presente investigación es evaluar si el entrenamiento de fuerza puede inducir cambios beneficiosos en la regulación de la miostatina y folistatina y, en consecuencia, contrarrestar la pérdida de masa muscular asociada con la falla cardíaca. Resaltando que los hallazgos de este estudio pueden tener implicaciones significativas para el desarrollo de intervenciones terapéuticas, dirigidas a preservar la función muscular y mejorar

los resultados clínicos en pacientes con esta condición debilitante. Dicho lo anterior, surge como pregunta de investigación: ¿cuáles son los cambios en los niveles de miostatina y folistatina luego de un programa de rehabilitación cardíaca enfocado al entrenamiento de fuerza basado en altas cargas y bajas repeticiones en pacientes con falla cardíaca?

Materiales y métodos

Investigación de tipo observacional con un enfoque descriptivo, adoptando un diseño prospectivo en 57 participantes adultos con diagnóstico confirmado de falla cardíaca con fracción de eyección preservada, quienes participaron en un programa de rehabilitación cardíaca (PRC) de fase II, diseñado con enfoque en altas cargas y bajas repeticiones. Los participantes debían contar con un diagnóstico posoperatorio de cirugía cardiovascular y haber completado las 24 sesiones del PRC dentro del periodo comprendido entre febrero y noviembre de 2023.

Además, se aseguró que los participantes presentaran estabilidad clínica antes de ingresar al PRC, definida esta como la ausencia de dolor intenso en extremidades inferiores, ausencia de angina de pecho inestable, frecuencia cardíaca en reposo inferior a 120 lpm, presión arterial sistólica ≤ 180 mmHg, presión arterial diastólica ≤ 100 mmHg y oximetría de pulso $\geq 89\%$ (13). Adicionalmente, se consideraron algunos criterios para la retirada del estudio, como la aparición de inestabilidad hemodinámica durante las pruebas, así como la decisión del paciente de no continuar participando.

Para la obtención de datos sociodemográficos, antropométricos y fisiológicos, se empleó un instrumento específico, que fue completado mediante entrevistas directas con los pacientes durante el proceso de evaluación individual.

Los datos personales y la información básica de los participantes fueron recolectados y registrados en una base de datos creada por los autores del estudio. Las mediciones de peso, el porcentaje de grasa corporal y la masa muscular se realizaron utilizando la balanza digital Tezzio TB-30037®, previamente calibrada y colocada

en una superficie nivelada y estable, siguiendo las directrices del manual de usuario. Además, la estatura se midió con el estadiómetro Adult Acrylic Halter Wall Kramer 2104®, asegurando que el paciente estuviera de pie, con la cabeza alineada según el plano de Frankfort, los hombros relajados para evitar lordosis y las piernas completamente apoyadas contra la pared.

La medición de la folistatina plasmática se realizó utilizando el kit Quantikine ELISA de R&D Systems para folistatina humana (CAT#DFN00, rango dinámico de 250 a 16000 pg/ml), mientras que la miostatina se cuantificó empleando el kit Quantikine ELISA de R&D Systems GDF-8/Myostatin (CAT#DGDF80, rango dinámico de 31,3 a 2000 pg/ml). Todos los ensayos inmunológicos fueron llevados a cabo utilizando metodologías de sándwich simple o doble; mientras que las absorbancias se midieron con el lector BioTek Synergy HT Reader® a la longitud de onda adecuada, según el cromógeno utilizado en cada ensayo. Además, todas las mediciones se realizaron por duplicado, y se incluyeron controles positivos y negativos en cada lote.

Respecto a la fuerza muscular, esta fue determinada en cada participante por la prueba de una repetición máxima, la cual se determinó según cada músculo: bíceps (*curl* de bíceps con mancuernas), tríceps (extensiones verticales en sedente con mancuernas), deltoides lateral (elevación lateral con mancuernas en posición bípeda), cuádriceps (*leg extension*), isquiotibiales (*curl* de femoral sentado) y gemelos y soleo (plantiflexión sedente con discos en cuádriceps). Para la variable cardiovascular, se realizó una prueba de esfuerzo sin análisis de gases con el protocolo de Naughton, para determinar la frecuencia cardíaca máxima (FCM). Además, se llevó a cabo una prueba de caminata de seis minutos, siguiendo las recomendaciones del "ATS statement: guidelines for the six-minute walk test" de la American Thoracic Society (14) para determinar el VO₂ estimado, el cual también se estimó en MET y la distancia esperada se valoró a partir de la fórmula de Sherrill, para mujeres y hombres ($2,11 \times \text{talla}$) - ($2,29 \times \text{peso}$) - ($5,78 \times \text{edad}$) + 667 m, en el caso de las mujeres y ($7,57 \times \text{altura en cm}$) - ($5,02 \times \text{edad}$) -

($1,76 \times \text{peso en kg}$) - 309 m, para el caso de los hombres.

Protocolo de intervención

Los participantes fueron sometidos a un programa de rehabilitación cardíaca, enfocados en un comienzo al calentamiento generalizado (10 minutos), protocolo de fuerza de altas cargas (mayor al 85% de 1RM), bajas repeticiones (de tres a cinco) y tiempos de descanso entre series de dos minutos (30 minutos). Luego, se realizó un entrenamiento cardiovascular a intensidad moderada (60-80% FCM) continua (30 minutos) y se finalizó la sesión con ejercicios respiratorios y vuelta a la calma (10 minutos). Se resalta que los signos vitales fueron tomados siempre pre y posintervención. La disnea percibida y el esfuerzo se valoraron mediante la escala modificada de Borg. La frecuencia cardíaca fue monitorizada con el sistema Polar Multisport RS800CX, la frecuencia respiratoria, al igual que la presión arterial sistólica y diastólica, se obtuvieron de manera manual, mientras que la saturación de oxígeno se midió con un oxímetro de pulso portátil (Nellcor Puritan Bennett).

El PRC de fase II se estructuró en un total de 24 sesiones, cada una con una duración de 80 minutos. Estas sesiones se realizaron tres veces por semana a lo largo de un periodo de dos meses.

Análisis de datos

El estudio cumplió con las recomendaciones internacionales para la investigación clínica de la Declaración de Helsinki y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio, el cual fue aprobado previamente por el comité ético del Centro de Estudios e Investigación Físicol.

Las variables cuantitativas se describieron utilizando el promedio, la desviación estándar y la mediana. Dado que los valores de miostatina siguieron una distribución normal, la comparación entre las mediciones pre y posintervención se realizaron empleando la prueba t para muestras pareadas. Además, se usó la correlación de Pearson para correlacionar las diferentes variables que fueron objeto de estudio. Finalmente, se utilizó el programa SPSS versión 15,0 para el

análisis de los datos y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En el PRC de fase II de esta investigación ingresaron 66 pacientes en el periodo estudiado; de los cuales 8 salieron por criterios de exclusión y 1 falleció 4 días después de ingresar al programa de rehabilitación cardiaca, para una muestra total de estudio de 57 participantes (36 hombres y 21 mujeres), en donde el 63,1% de los participantes fueron hombres, mientras que el 36,9% correspondió a mujeres. La edad promedio de la muestra fue de 63 ± 5 años. El porcentaje de masa muscular que se determinó por bioimpedancia antes del PRC fue de $21,94$

$\pm 0,59$, en comparación con los resultados obtenidos después del PRC ($32,60 \pm 0,85$; con un valor de $p = 0,002$). En términos de educación, el 49% de los individuos habían completado el nivel secundario, el 38% tenían formación universitaria y el 13% contaban únicamente con educación primaria. Entre los diagnósticos posoperatorios predominantes en la muestra se encontraban: revascularización miocárdica (49,1%), angioplastia (31,5%), reemplazo valvular (10,5%) y otras intervenciones cardiovasculares (8,7%). Entre las comorbilidades que más resaltaron estaban: diabetes (64%), hipertensión arterial (59%), obesidad (43%), dislipidemia (20%) y falla renal (12%). Además, destacamos que la población de estudio fue un 100% de falla cardiaca con fracción de eyección preservada (tabla 1).

Tabla 1. Características pre y pos de los participantes (n = 57)

Variable	Inicio	Final	Valor de p
Edad	63 ± 5 años		
Revascularización miocárdica	28		
Angioplastia	18		
Reemplazo valvular	6		
Otros	5		
Peso (kg)	$60,75 \pm 8,2$	$63,40 \pm 4,4$	0,4
Talla (cm)	$1,62 \pm 0,6$	$1,62 \pm 0,6$	0,2
IMC	23,14	24,15	0,2
FCM (lpm)	150 ± 9	162 ± 4	0,002
VO2 estimado (ml/kg/min)	$9,23 \pm 3,4$	$13,11 \pm 2,3$	0,001
Distancia recorrida (m)	232 ± 24	324 ± 17	0,002
Doble producto	$9,839 \pm 1,864$	$9,520 \pm 1,243$	0,432
Porcentaje grasa (%)	$31,2 \pm 1,43$	$20,7 \pm 0,65$	0,002
Porcentaje muscular (%)	$21,94 \pm 0,59$	$32,60 \pm 0,85$	0,002
1RM – Bíceps (kg)	8 ± 3	13 ± 1	0,001
1RM – Tríceps (kg)	6 ± 1	8 ± 2	0,002

1RM – Deltoides (kg)	4 ± 2	9 ± 1	0,001
1RM – Cuádriceps (kg)	14 ± 2	28 ± 4	0,002
1RM – Isquiotibiales (kg)	13 ± 5	27 ± 3	0,001
1RM – G&S (kg)	9 ± 4	17 ± 2	0,002
Miostatina (ng/ml)	3073,9 ± 298,26	2227,9 ± 106,40	0,001
Folistatina (ng/ml)	2169,8 ± 100,83	3235,2 ± 0,85	0,001

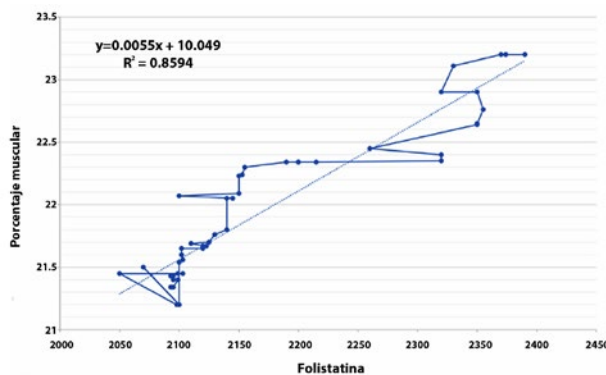
Nota: 1RM: repetición máxima; cm: centímetro; FCM: frecuencia cardiaca máxima; G&S: gemelos y soleo; lpm: latidos por minuto; kg: kilogramo; ng: nanogramo; m: metro; ml: mililitro.

Fuente: elaboración propia.

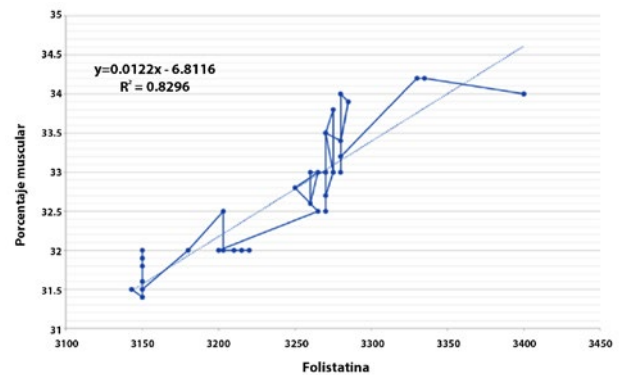
Se observó una mejora significativa al comparar el VO2 estimado ($9,23 \pm 3$, frente a $13,11 \pm 2,3$; $p=0,001$) como indicador de la tolerancia al ejercicio, y la distancia recorrida en metros (232 ± 24 vs. 324 ± 17 ; $p=0,002$) entre el inicio y el final de la intervención, con un PRC de fase II diseñado con enfoque en altas cargas y bajas repeticiones de fuerza. Asimismo, se analizó el comportamiento del doble producto como un indicador del consumo de oxígeno miocárdico ($9,839 \pm 1,864$ vs. $9,520 \pm 1,243$; $p=0,432$), pero no se encontraron diferencias y al analizar los niveles de miostatina y folistatina posintervención al programa de ejercicio mencionado anteriormente, se halló una disminución de los niveles de miostatina ($3073,9 \pm 298,26$ vs.

$2227,9 \pm 106,40$; $p=0,001$) y una elevación de folistatina ($2169,8 \pm 100,83$ vs. $3235,2 \pm 0,85$; $p=0,001$), luego de un programa de rehabilitación cardiaca de 24 sesiones de intervención.

Finalmente, para intentar descubrir nuestra hipótesis y responder a la pregunta de investigación sobre la participación entre los niveles de miostatina y folistatina relacionados con la pérdida/ganancia de masa muscular en pacientes con falla cardiaca, se encuentra una correlación positiva fuerte entre los niveles de folistatina y el porcentaje muscular con una $r=0,8296$ (figura 1); y con respecto a la miostatina y el porcentaje muscular, existe una correlación negativa fuerte de una $r=-0,8843$ (figura 2).



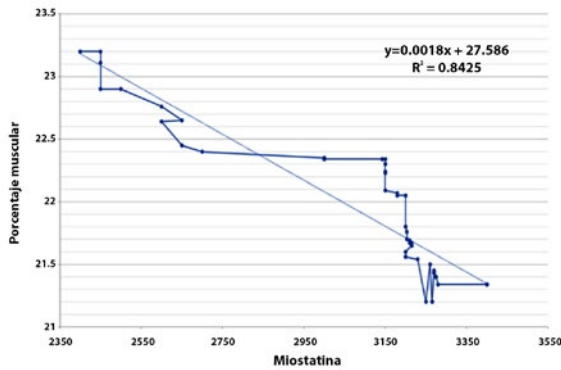
a. Antes



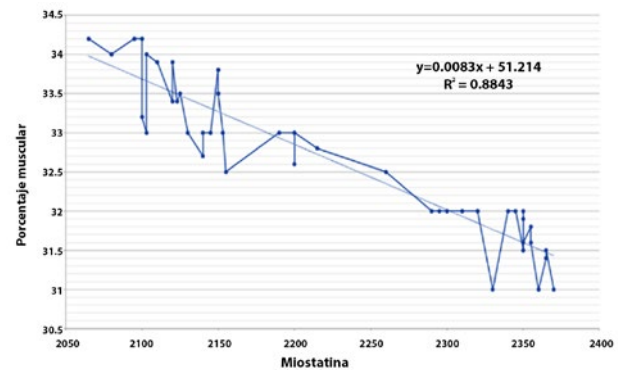
b. Después

Figura 1. Correlación entre porcentaje muscular y folistatina (antes y después de 24 sesiones)

Fuente: elaboración propia.



a. Antes



b. Después

Figura 2. Correlación entre porcentaje muscular y miostatina (antes y después de 24 sesiones)

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En esta investigación, se han observado resultados alentadores en relación con la implementación de un PRC de fase II, enfocado en altas cargas y bajas repeticiones de fuerza, en pacientes con falla cardíaca. Inicialmente, cabe destacar que la muestra de estudio estuvo compuesta por 57 participantes, con una mayoría masculina (63,1%) y una edad promedio de 63 años, lo que refleja la prevalencia de esta enfermedad en poblaciones de mayor edad y concuerda con otros estudios como el presentado por Nagatomi *et al.* (15), con una edad media de 63,7 años o Kitzman *et al.* (16) con 73 años de edad. Además, se identificaron diversas comorbilidades comunes en esta población, como hipertensión arterial, obesidad y diabetes, lo que subraya la complejidad de la gestión de estos pacientes.

Los hallazgos de la presente investigación muestran mejoras significativas en la tolerancia al ejercicio, medida a través del VO₂ estimado y en la capacidad funcional, evidenciada por el aumento en la distancia recorrida en el test de caminata de seis minutos. Estos resultados son consistentes con estudios previos (17-18) que han demostrado los beneficios del ejercicio en la función cardiovascular y la calidad de vida de los pacientes con falla cardíaca.

Así mismo, es de particular interés, la disminución significativa en los niveles de miostatina y un aumento correspondiente en los

niveles de folistatina. Estos hallazgos sugieren una posible implicación de la modulación de estas proteínas en la respuesta al ejercicio y la adaptación muscular en pacientes con falla cardíaca. Además, existe evidencia de la modulación de estas proteínas en animales como los reportados por los investigadores McPherron *et al.* (19) en Estados Unidos y Se-Jin *et al.* (20) en ese mismo país. Pero estos datos no se tienen solo en animales, también se han reportado estudios en otras enfermedades como falla renal por descritas por Zhou *et al.* (21) y Watson *et al.* (22), en accidente cerebrovascular publicado por Ivey *et al.* (23) o insulinoresistencia publicado en el 2016 por Kazemi (24); no obstante, en el conocimiento que se tiene para el presente artículo, este podría ser uno de los primeros o en efecto de los muy pocos estudios que demuestra la respuesta de la miostatina y la folistatina en pacientes con falla cardíaca, específicamente con fracción de eyección reducida.

También es importante destacar que se encontró una correlación positiva fuerte entre los niveles de folistatina y el porcentaje de masa muscular, así como una correlación negativa fuerte entre los niveles de miostatina y el porcentaje de masa muscular. Estas asociaciones sugieren un papel crucial de la folistatina y la miostatina en la regulación del metabolismo muscular en pacientes con falla cardíaca, lo que respalda la hipótesis de que la modulación de estas proteínas puede influir en la pérdida o ganancia de masa muscular en esta población.

Dicho lo anterior, estos resultados sugieren que la implementación de un PRC enfocado al entrenamiento de fuerza puede mejorar la tolerancia al ejercicio y promover cambios beneficiosos en la expresión de miostatina y folistatina, lo que podría tener implicaciones significativas en la prevención y el tratamiento de la pérdida de masa muscular en pacientes con falla cardíaca; sin embargo, se requieren estudios adicionales con una muestra superior para confirmar estos hallazgos y comprender completamente los mecanismos subyacentes involucrados en esta respuesta adaptativa al ejercicio.

Conclusión

Un PRC de fase II, con un componente de entrenamiento de fuerza con altas cargas y bajas repeticiones, mostró una mejora en la fuerza muscular, la capacidad cardiovascular, la tolerancia al ejercicio y la distancia recorrida en pacientes cardiovasculares posquirúrgicos, con un promedio de incremento del 39,6%, sin alterar la función hemodinámica. También una disminución del porcentaje de grasa, un aumento del porcentaje muscular y, además, un aumento en los niveles de folistatina en un 49,11% y una reducción del 27,50% en los niveles de miostatina. Aunado a esto, se encontró una correlación positiva fuerte entre el porcentaje muscular y la folistatina, y una correlación negativa fuerte entre el porcentaje muscular y la miostatina; no obstante, es importante resaltar que la folistatina está asociada principalmente con la regulación del metabolismo muscular y no necesariamente con beneficios cardiovasculares directos, según lo reportado en la literatura reciente.

Contribución de los autores

Javier Eliecer Pereira Rodríguez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, recursos, supervisión, validación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Devi Geesel Peñaranda Florez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del

borrador y revisión/corrección); Luis Fernando Ceballos Portilla: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Diana Marcela Ortega Garavito: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas

Este estudio fue llevado a cabo en conformidad con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y recibió la aprobación del comité de ética del Centro de Estudios e Investigación Fisicol. Se garantizó que todos los participantes comprendieran plenamente el propósito del estudio, así como los procedimientos implicados, antes de otorgar su consentimiento informado por escrito. Durante todo el proceso, se respetó la confidencialidad de la información personal y clínica de los pacientes, asegurando que los datos se manejaran de manera anónima y se utilizaran exclusivamente para los fines del estudio. Además, se tomaron precauciones para minimizar cualquier riesgo potencial asociado al programa de rehabilitación cardíaca, monitoreando constantemente a los pacientes para asegurar su seguridad y el cumplimiento correcto de la prescripción del ejercicio.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que la presente investigación se realizó con el apoyo financiero del proyecto FISICOL187X del Centro de Estudios e Investigación Fisicol.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- [1] Wiggs MP, Beaudry AG, Law ML. Cardiac remodeling in cancer-induced cachexia:

- functional, structural, and metabolic contributors. *Cells*. 2022;11(12):1931. <https://doi.org/10.3390/cells11121931>
- [2] Valentova M, Anker SD, von Haehling S. Cardiac cachexia revisited: the role of wasting in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):61–9. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.006>
- [3] Amthor H, Nicholas G, McKinnell I, Kemp CF, Sharma M, Kambadur R, *et al.* Follistatin complexes Myostatin and antagonises Myostatin-mediated inhibition of myogenesis. *Dev Biol*. 2004;270(1):19–30. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.01.046>
- [4] Bondestam J, Horelli-Kuitunen N, Hildén K, Ritvos O, Aaltonen J. Assignment of ACVR2 and ACVR2B the human activin receptor type II and IIB genes to chromosome bands 2q22.2-->q23.3 and 3p22 and the human follistatin gene (FST) to chromosome 5q11.2 by FISH. *Cytogenet Cell Genet*. 1999;87(3–4):219–20. <https://doi.org/10.1159/000015429>
- [5] Harrington AE, Morris-Triggs SA, Ruotolo BT, Robinson CV, Ohnuma S, Hyvönen M. Structural basis for the inhibition of activin signalling by follistatin. *EMBO J*. 2006;25(5):1035–45. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601000>
- [6] Pentek J, Parker L, Wu A, Arora K. Follistatin preferentially antagonizes activin rather than BMP signaling in *Drosophila*. *Genesis*. 2009;47(4):261–73. <https://doi.org/10.1002/dvg.20486>
- [7] Khan SU, Ghafoor S. Myokines: discovery challenges and therapeutic impediments. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(7):1014–7.
- [8] Henningsen J, Pedersen BK, Kratchmarova I. Quantitative analysis of the secretion of the MCP family of chemokines by muscle cells. *Mol Biosyst*. 2011;7(2):311–21. <https://doi.org/10.1039/c0mb00209g>
- [9] Henningsen J, Rigbolt KTG, Blagoev B, Pedersen BK, Kratchmarova I. Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9(11):2482–96. <https://doi.org/10.1074/mcp.m110.002113>
- [10] Pedersen BK. Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):383–92. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>
- [11] Egan B, Sharples AP. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiol Rev*. 2023;103(3):2057–170. <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2021>
- [12] Krogh Severinsen MC, Pedersen BK. Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev*. 2020;41(4):594–609. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa016>
- [13] Sociedad Interamericana de Cardiología, Sociedad Sudamericana de Cardiología, Comité Interamericano de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular. Consenso de Rehabilitación Cardiovascular y Prevención Secundaria de las Sociedades Interamericana y Sudamericana de Cardiología. *Rev Urug Cardiol*. 2013;28(2).
- [14] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- [15] Nagatomi Y, Ide T, Higuchi T, Nezu T, Fujino T, Tohyama T, *et al.* Home-based cardiac rehabilitation using information and communication technology for heart failure patients with frailty. *ESC Heart Fail*. 2022;9(4):2407–18. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13934>
- [16] Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, Pastva AM, Mentz RJ, Reeves GR, *et al.* Physical Rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med*. 2021;385(3):203–16. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2026141>

- [17] Lara Vargas JA, Pereira-Rodríguez JE, Perez-Vazques DI, Leyva-Valadez E, Lastra-Silva VJ, Penaranda Florez DG, *et al.* Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on the ischemic threshold in patients with high-risk ischemic heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(supl. 2):ehac544.1218. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.1218>
- [18] Reed JL, Terada T, Cotie LM, Tulloch HE, Leenen FH, Mistura M, *et al.* The effects of high-intensity interval training, Nordic walking and moderate-to-vigorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial (CRX study). *Prog Cardiovasc Dis.* 2022;70:73–83. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.07.002>
- [19] McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature.* 1997;387(6628):83–90. <https://doi.org/10.1038/387083a0>
- [20] Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(16):9306–11. <https://doi.org/10.1073/pnas.151270098>
- [21] Zhou Y, Hellberg M, Hellmark T, Höglund P, Clyne N. Muscle mass and plasma myostatin after exercise training: a substudy of Renal Exercise (RENEXC)—a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):95–103. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz210>
- [22] Watson EL, Baker LA, Wilkinson TJ, Gould DW, Xenophontos S, Graham-Brown M, *et al.* Inflammation and physical dysfunction: responses to moderate intensity exercise in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(5):860–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab333>
- [23] Ivey FM, Prior SJ, Hafer-Macko CE, Katzell LI, Macko RF, Ryan AS. Strength training for skeletal muscle endurance after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(4):787–94. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.018>
- [24] Kazemi F. The correlation of resistance exercise-induced myostatin with insulin resistance and plasma cytokines in healthy young men. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(4):383–8. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0373-9>