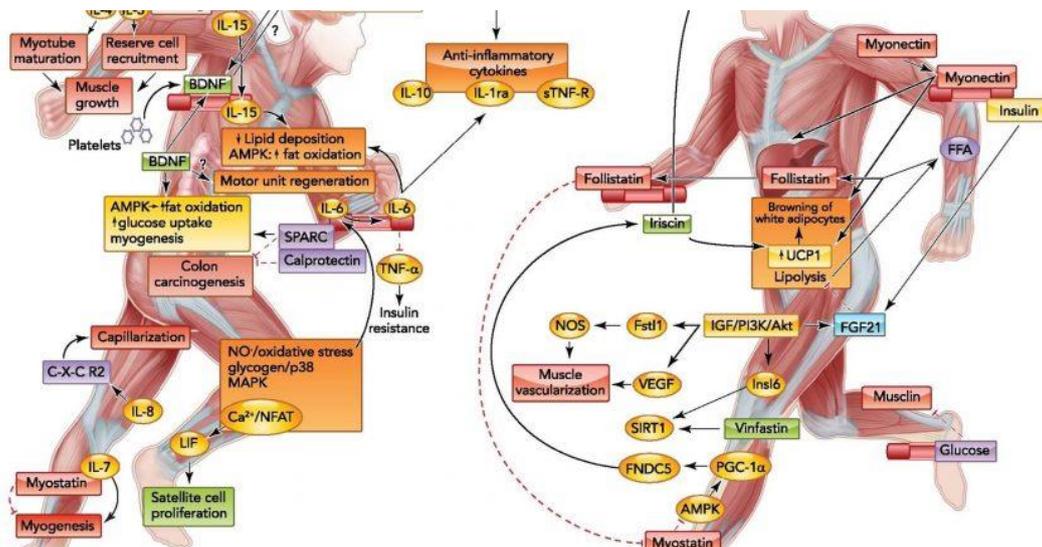


EJERCICIO FÍSICO Y MIOQUINAS

¿POR QUÉ EL EJERCICIO ES BENEFICIOSO PARA LA SALUD?



JAVIER ZUMÁRRAGA FRANCO

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

EJERCICIO FÍSICO Y MIOQUINAS

Lugar y fecha de presentación: **Sevilla, Julio 2019**

Departamento: **Fisiología**

Tutora: **Mercedes Cano Rodríguez**

Tipología: **Revisión bibliográfica**



JAVIER ZUMÁRRAGA FRANCO

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



RESUMEN

El ejercicio físico supone un beneficio en la salud. El músculo esquelético posibilita este tipo de actividad física y durante su desarrollo se liberan a la sangre unas proteínas denominadas mioquinas como consecuencia de la contracción muscular, que parecen estar implicadas en este beneficio. Gracias a esta función endocrina, el ejercicio físico puede constituir una terapia no farmacológica para el tratamiento de determinadas patologías.

Entre las mioquinas que produce el músculo esquelético se encuentran la interleucina-6, la irisina, la apelina, la musclina y la miostatina. El nivel de expresión de todas ellas parece verse aumentado tras el ejercicio, a excepción de la miostatina, en la que ocurre lo contrario y la secreción de la musclina con el ejercicio que aún no se conoce bien.

La interleucina-6 está implicada en la mejora de la obesidad, control de la ingesta y posee efecto antiinflamatorio. La irisina parece tener efectos beneficiosos en la obesidad, la diabetes y el Alzheimer. Además, favorece la neurogénesis y tiene un efecto supresor del cáncer. La apelina regula la alimentación y la digestión y, además, tiene acción vasodilatadora-hipotensora y neuroprotectora; aunque podría estar implicada en la aparición de aterosclerosis. La musclina mejora la capacidad aeróbica y la biogénesis mitocondrial en condiciones fisiológicas, pero en sujetos con síndrome metabólico hay una sobreexpresión de la misma y su función está aún por determinar. La miostatina parece que es necesario inhibirla para tratar patologías como sarcopenia, obesidad, osteoporosis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Otras mioquinas recientemente descritas son la decorina, que favorece el crecimiento muscular, y el factor de crecimiento fibroblástico 21, que mejora la actividad mitocondrial de la célula muscular esquelética.

La secreción de mioquinas por el músculo esquelético permite comprender los efectos beneficiosos del ejercicio físico. Nuevas líneas de investigación son requeridas para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas.

Palabras clave: physical exercise, skeletal muscle, myokines, endocrine organ, irisin

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACTH	Adrenocorticotropina
Akt	Proteína serina-treonina quinasa
AMPc	Adenosín Monofosfato Cíclico
AMPK	del inglés <i>5'-Adenosinemonophosphate activated Protein Kinase</i> (proteína quinasa activada por 5'-adenosín monofosfato)
APP	Proteína precursora amiloide
APJ	Receptores de apelina
ARNm	del inglés <i>Ribonucleic Acid Messenger</i> (ácido ribonucleico mensajero)
ATP	del inglés <i>Adenosine Triphosphate</i> (trifosfato de adenosina)
BACE1	Enzima β -secretasa
BAT	del inglés <i>Brown Adipose Tissue</i> (tejido adiposo pardo)
BDNF	del inglés <i>Brain-derived neurotrophic factor</i> (factor neurotrófico derivado del cerebro)
CCK	Colecistoquinina
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FGF21	del inglés <i>Fibroblast Growth Factor 21</i> (factor de crecimiento de fibroblastos 21)
FNDC-5	del inglés <i>Fibronectin type III domain containing 5</i> (fibronectina tipo III que contiene dominio 5)
FOXO1	del inglés <i>Forkhead box protein 1</i> (factor de transcripción objetivo de la señalización de la insulina)
Fstl1	del inglés <i>Follistatin Like 1</i> (proteína 1 similar a la folistatina)
FT-II	Fibras musculares tipo II
G6P-asa	Glucosa 6-fosfatasa
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
GSK3	del inglés <i>Glycogen synthase kinase 3</i> (glucógeno sintasa quinasa)

HIV	del inglés <i>Human Immunodeficiency virus</i> (virus de inmunodeficiencia humana)
hTERT	del inglés <i>Human Telomerase reverse transcriptase</i> (telomerasa transcriptasa inversa humana)
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-1R	Receptor de la interleucina 1
IL-6R	Receptor de la interleucina 6
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-15	Interleucina 15
IMC	Índice de Masa Corporal
JAK	del inglés <i>Janus kinase</i>
LAP	del inglés <i>Latency-associated peptide</i> (péptido latente asociado)
LIF	del inglés <i>Leukemia inhibitory factor</i> (factor inhibidor de la leucemia)
MAPK	del inglés <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i> (proteína quinasa activada por mitógeno)
NO	del inglés <i>Nitric Oxide</i> (óxido nítrico)
NP	del inglés <i>Natriuretic peptide</i> (péptido natriurético)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OSTN	Osteocrina o musclina
PEPCK	del inglés <i>Phosphoenolpyruvate carboxykinase</i> (fosfoenolpiruvato carboxiquinasa)
PGC-1α	Coactivador 1 α del PPAR γ
PI3-K	Fosfoinositol 3-quinasa
PPARγ	del inglés <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma</i> (receptor gamma activado por proliferante peroxisómico)
TGF-β	del inglés <i>Transforming growth factor beta</i> (factor de crecimiento transformante beta)
TN	Troponina
TNF-α	del inglés <i>Tumor Necrosis Factor</i> (factor de necrosis tumoral)
UCP-1	del inglés <i>Uncoupling Protein 1</i> (proteína desacoplante 1)
WAT	del inglés <i>White Adipose Tissue</i> (tejido adiposo blanco)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 MÚSCULO ESQUELÉTICO	8
1.1.1 Composición	8
1.1.2 Estructura	8
1.1.3 Unidad funcional.....	10
1.1.4 Funcionamiento del músculo esquelético	11
1.2 MIOQUINAS	12
1.2.1 Concepto general.....	12
1.2.2 Tipos.....	13
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	14
3. METODOLOGÍA	14
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
4.1 INTERLEUCINA 6 (IL-6)	15
4.2 IRISINA	19
4.2.1 Irisina y trastornos metabólicos: obesidad y DMII	21
4.2.2 Irisina y envejecimiento	23
4.2.3 Irisina y cáncer	24
4.2.4 Irisina y enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer.....	24
4.3 APELINA	25
4.4 MUSCLINA.....	28
4.5 MIOSTATINA	31
4.6 OTRAS MIOQUINAS	34
4.6.1 Decorina.....	34
4.6.2 Factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21).....	34
5. CONCLUSIONES	35
6. BIBLIOGRAFÍA	36

1. INTRODUCCIÓN

Se considera actividad física cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía. Un nivel adecuado de actividad física regular en los adultos reduce el riesgo de hipertensión, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes, cáncer de mama y de colon, depresión y caídas; mejora la salud ósea y funcional, y es un determinante clave del gasto energético. Es por tanto fundamental para el equilibrio calórico y el control del peso (OMS, 2019).

El ejercicio físico es una variedad de actividad física planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o el mantenimiento de uno o más componentes de la aptitud física (OMS, 2019).

El sistema muscular está compuesto por todos los músculos del cuerpo. Los músculos esqueléticos constituyen la mayor parte de la masa muscular del mismo y aproximadamente el 40% del peso corporal total está originado por este tipo de músculos (Silverthorn et al., 2014).

Las células musculares son células contráctiles especializadas generalmente denominadas fibras musculares debido a que presentan forma alargada y estrecha en estado de relajación. Están organizadas en un tejido que mueve partes del cuerpo o modifican parcialmente la forma (perímetro) de los órganos internos (Moore et al., 2010).

Existen tres tipos de músculos (Figura 1):

- Los músculos estriados esqueléticos componen el sistema muscular que mueve de forma voluntaria y estabiliza los huesos y otras estructuras (Moore et al., 2010). Sus contracciones se encuentran bajo control consciente y sus células individuales tienen aspecto estriado cuando se ven al microscopio (Thibodeau and Patton, 2008).
- El músculo estriado cardíaco es un músculo visceral involuntario que constituye las paredes cardíacas y las partes adyacentes al corazón de la aorta, y bombea la sangre (Moore et al., 2010). Sus células se ramifican y vuelven a unirse para formar una masa continua de tejido interconectado (Thibodeau and Patton, 2008).
- Los músculos lisos (no estriados) son músculos viscerales involuntarios que forman parte de las paredes de la mayoría de los vasos sanguíneos y de algunas vísceras, produciendo en algunos casos contracciones secuenciales coordinadas (pulsaciones o contracciones peristálticas) (Moore et al., 2010).

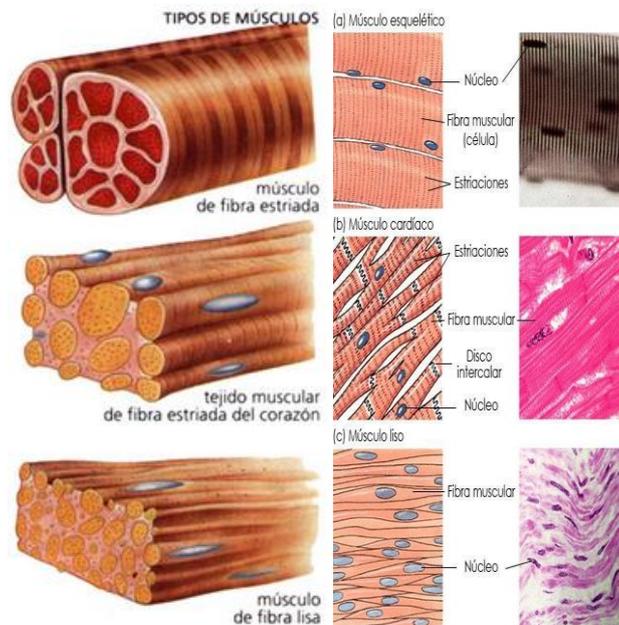


Figura 1. Tipos de músculos (Olson, 1997, Silverthorn et al., 2014).

1.1 MÚSCULO ESQUELÉTICO

1.1.1 Composición

Un músculo esquelético es un órgano compuesto principalmente por células musculares estriadas y tejido conectivo. Se encuentran habitualmente adheridos a los huesos mediante tendones. Estos últimos presentan una resistencia elevada ya que están formados por tejido conectivo fibroso compacto (Silverthorn et al., 2014, Thibodeau and Patton, 2008).

1.1.2 Estructura

Se distinguen tres capas de tejido conectivo que protegen y fortalecen el músculo. La más externa de estas capas recibe el nombre de epimisio, la cual envuelve al músculo en su totalidad. Las células filiformes y cilíndricas del músculo esquelético forman fascículos, ya que se encuentran rodeadas por otra capa de tejido conectivo llamada perimisio, que rodea grupos de fibras musculares y las separa en estos haces. Por último se encuentra el endomisio, presente en el interior de cada fascículo separando las fibras musculares individuales unas de otras (Tortora and Derrickson, 2013) (Figura 2).

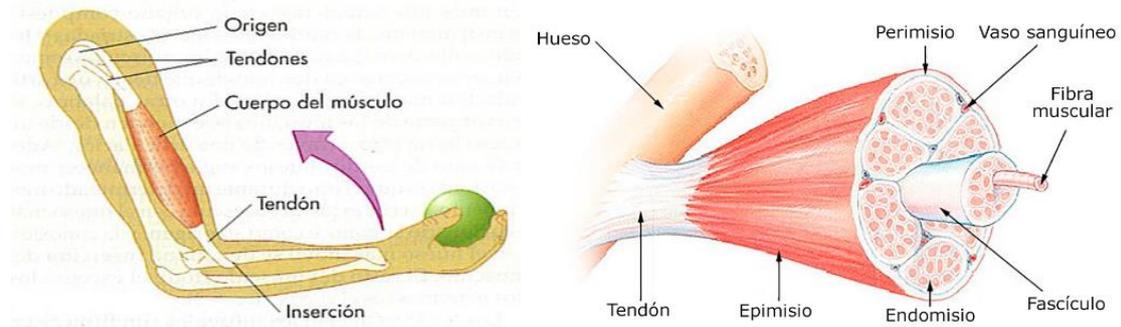


Figura 2. Conexiones de un músculo esquelético (Thibodeau and Patton, 2008, Tortora and Derrickson, 2013).

Respecto a su estructura microscópica, cada filamento fino constituye una célula o fibra muscular. Las estructuras intracelulares principales en las células musculares estriadas son las miofibrillas, que son grupos de proteínas contráctiles y elásticas en gran medida organizadas que llevan a cabo la contracción (Silverthorn et al., 2014). Cada músculo contiene muchas fibras musculares y cada fibra, a su vez, muchos filamentos gruesos y finos. Los miofilamentos gruesos están formados por una proteína denominada miosina, mientras que los finos se componen fundamentalmente de la proteína actina (Thibodeau and Patton, 2008).

Estos filamentos contenidos en las miofibrillas están organizados en una estructura denominada sarcómera, que constituye la unidad contráctil o funcional básica del músculo esquelético. El sarcómero está formado por una serie de elementos, de los cuales destacan regiones estrechas llamadas líneas Z que separan sarcómeros consecutivos. La porción oscura central del sarcómero constituye la banda A, que transcurre por toda la longitud de los filamentos gruesos. Hacia los extremos de la banda A destaca una zona de superposición en la que los filamentos gruesos y finos se encuentran dispuestos lado a lado. La banda I es un área clara con menor densidad que abarca la fracción restante de los filamentos finos. Por el centro de cada banda I transita una línea o disco Z. En el medio de cada banda A se encuentra una banda H delgada que solo contiene filamentos gruesos. En el centro de cada zona H destacan proteínas de sostén que soportan los filamentos gruesos y originan la línea M (Tortora and Derrickson, 2013) (Figura 3).

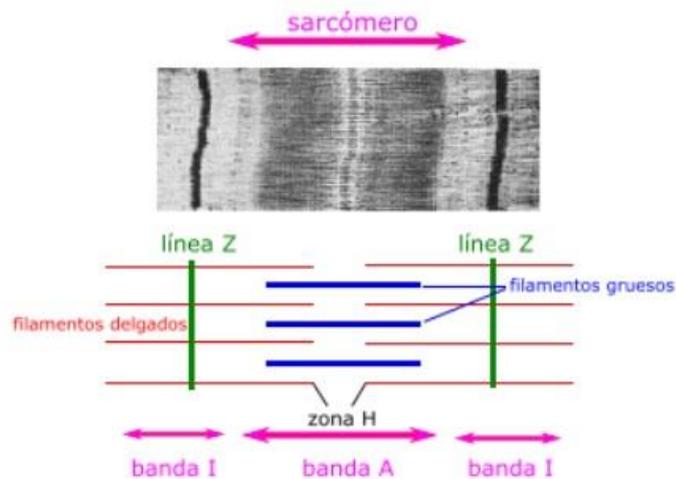


Figura 3. Estructura microscópica del músculo esquelético (Silverthorn et al., 2014).

La membrana celular de una fibra muscular recibe el nombre de sarcolema y su citoplasma sarcoplasma. Los músculos esqueléticos también cuentan con una forma de retículo endoplasmático modificado que envuelve cada miofibrilla, denominado retículo sarcoplásmico. El retículo sarcoplásmico está constituido por túbulos longitudinales con regiones ensanchadas llamadas cisternas terminales. Este retículo secuestra y concentra Ca^{2+} mediante una Ca^{2+} -ATPasa que presenta en su membrana. Las cisternas terminales se encuentran próximas a una red de túbulos transversos ramificados, conocidos como túbulos T, y están fuertemente ligadas a ellos (Silverthorn et al., 2014).

1.1.3 Unidad funcional

Mientras que la unidad estructural de un músculo esquelético es una fibra muscular estriada, la unidad funcional es una unidad motora, compuesta por un grupo de fibras musculares y la neurona motora que las controla (Silverthorn et al., 2014). Cuando un estímulo es recibido por parte de una neurona motora de la médula espinal, se inicia un impulso que contrae conjuntamente todas las fibras musculares inervadas por esa unidad motora (Moore et al., 2010) (Figura 4).

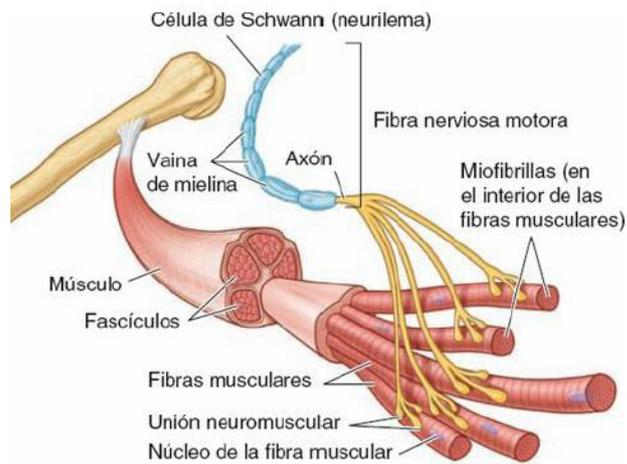


Figura 4. Unidad motora. La unidad motora consta de una única neurona motora y de las fibras musculares que inerva (Moore et al., 2010).

1.1.4 Funcionamiento del músculo esquelético

Los músculos esqueléticos funcionan por contracción. Ante el estímulo de un impulso nervioso, el tejido muscular se acorta o contrae. Cuando un músculo se contrae y se acorta, una de sus sujeciones a menudo permanece estable y la otra (más móvil) es atraída hacia ésta, lo que origina un movimiento (Moore et al., 2010).

Una serie de eventos de la unión neuromuscular convierten una señal de acetilcolina proveniente de la neurona motora somática, en una señal eléctrica en la fibra muscular. De esta forma tiene lugar un acoplamiento excitación-contracción, que constituye un proceso en el cual los potenciales de acción desencadenan señales de calcio que, a su vez, activa un ciclo de contracción-relajación. A nivel molecular, dicho ciclo puede ser explicado por la teoría de la contracción por deslizamiento de los filamentos (Silverthorn et al., 2014) (Figura 5).

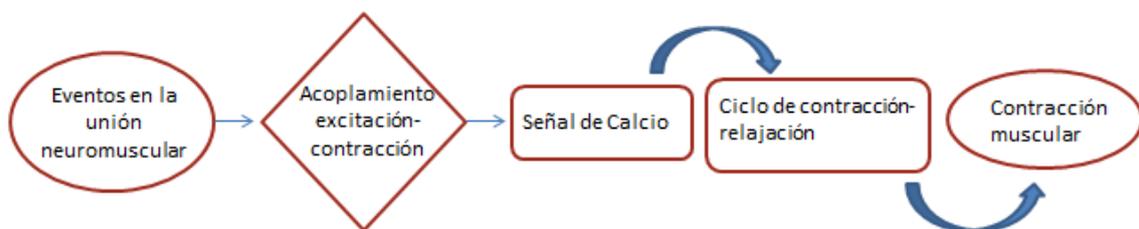


Figura 5. Resumen de la contracción muscular (Silverthorn et al., 2014).

En este modelo, los filamentos superpuestos de actina y miosina se deslizan unos respecto a otros en un proceso que necesita energía. Esa energía demandada es suministrada por la descomposición de moléculas de trifosfato de adenosina (ATP), lo que da lugar a la contracción

muscular. La miosina es la que convierte la energía proveniente del ATP en energía mecánica para el movimiento de los puentes cruzados. La formación de puentes conectores entre los miofilamentos requiere la presencia de calcio, que permanece dentro del retículo endoplásmico de la fibra muscular en estado de relajación. El calcio pasa al citoplasma cuando el músculo es estimulado para contraerse (Thibodeau and Patton, 2008, Silverthorn et al., 2014).

El efecto que ejerce el calcio sobre la contracción muscular tiene lugar a través de un complejo fijador del mismo denominado troponina (TN). Este complejo regula la posición de un polímero proteico que recibe el nombre de tropomiosina. En estado de reposo, la tropomiosina se enrolla alrededor de los filamentos de actina cubriendo sus sitios de unión para la miosina. Cuando ante una señal de calcio se inicia la contracción, éste se une a la troponina originándose un complejo troponina- Ca^{2+} que desplaza la tropomiosina del lugar de unión de la actina para la miosina. Como consecuencia, la miosina se une a la actina y el filamento de actina se mueve (Silverthorn et al., 2014) (Figura 6).

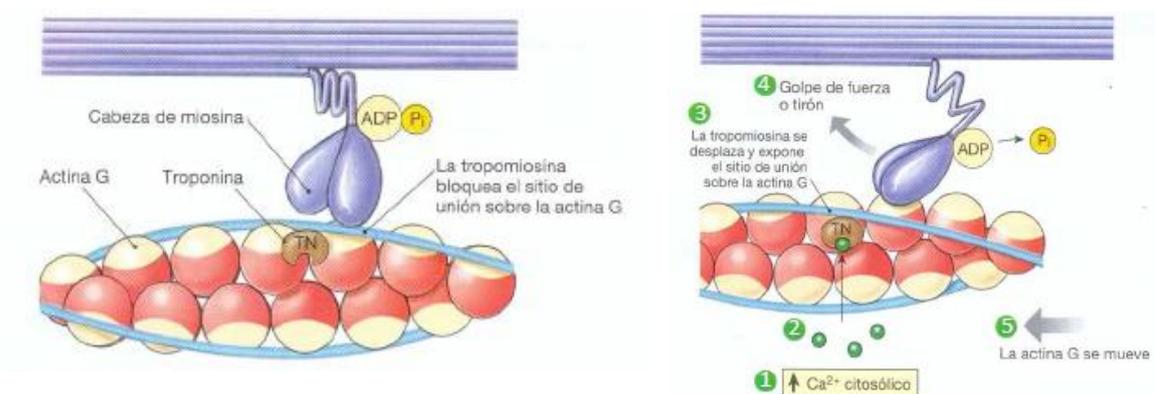


Figura 6. Troponina y tropomiosina (Silverthorn et al., 2014).

1.2 MIOQUINAS

1.2.1 Concepto general

El término mioquina hace referencia a una proteína sintetizada y secretada por una célula muscular esquelética. Estas pueden ejercer efectos auto, para y / o endocrinos. Por ello, deben ser clasificados como mioquinas aquellas citoquinas y péptidos que sean producidos, expresados y liberados por las fibras musculares y ejerzan efectos paracrinicos o endocrinos. Por tanto, el músculo esquelético puede ser clasificado como un órgano endocrino (Pedersen et al., 2007, Schnyder and Handschin, 2015).

La actividad contráctil es el elemento regulador esencial para la expresión y secreción de la mayoría de las mioquinas actualmente descritas (Schnyder and Handschin, 2015). Esta secreción puede influenciar en el metabolismo de otros órganos y tejidos (Duzova, 2012) (Figura 7).

1.2.2 Tipos

La lista de mioquinas liberadas como consecuencia de la contracción muscular ha ido creciendo de forma constante, revelando que el músculo esquelético tiene la capacidad de expresar varias mioquinas, algunas simultáneamente y otras de una manera controlada en el tiempo (Schnyder and Handschin, 2015).

Dentro de esa lista se encuentran: interleucina 6 (IL-6), musculina, miostatina, folistatina, proteína 1 similar a la folistatina (Fstl 1), apelina e irisina (Tencio et al., 2017). Otras moléculas que también se consideran mioquinas son expresadas por el músculo esquelético, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la IL-8 y la IL-15 (Duzova, 2012), el factor inhibidor de la leucemia (LIF), y más recientemente el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21), la visfatina (León et al., 2014) y la decorina (Manole et al., 2018).

De todas ellas la irisina es de especial importancia, ya que se cree que entender la actividad de esta proteína puede ser clave para conocer el funcionamiento de muchas enfermedades y su desarrollo (Gouveia et al., 2016).

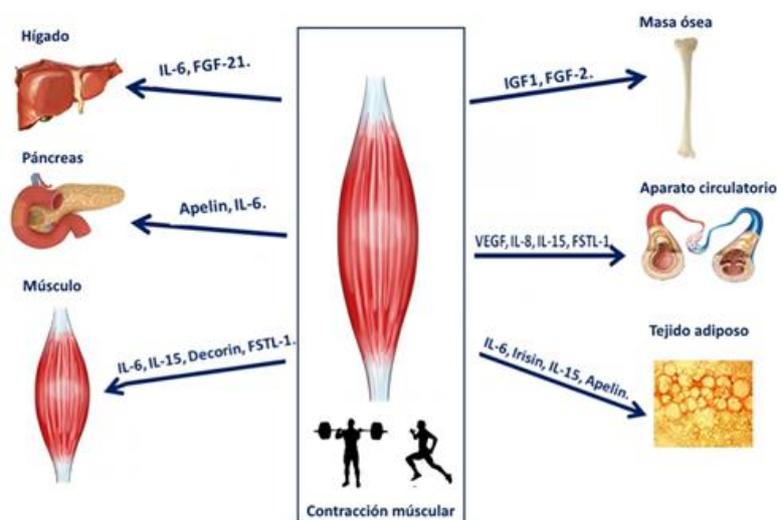


Figura 7. Mioquinas liberadas en la contracción muscular. Comunicación del músculo con otros tejidos/órganos (Pedersen and Febbraio, 2008).

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo general de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre las moléculas secretadas por el músculo esquelético, conocidas como mioquinas.

Para ello como objetivos específicos se han estudiado las características, funciones, mecanismo de acción, regulación de la secreción con el ejercicio (tipo de ejercicio), relación con patologías y beneficios en la salud de cada mioquina.

Además, se pretenden evidenciar los efectos de la actividad física sobre los niveles plasmáticos de las mioquinas, permitiendo actualizar el conocimiento del beneficio del ejercicio físico gracias al papel protector que presentan estas moléculas ante determinadas enfermedades.

3. METODOLOGÍA

Se han consultado diversas fuentes para la realización de este trabajo bibliográfico, lo que ha permitido la recopilación de información relevante para dar respuesta a los objetivos propuestos en la revisión:

- Libros de texto sobre fisiología y anatomía
- Artículos y revisiones científicas
- Páginas web

Para una comprensión general, primero se realizó una búsqueda genérica de información en *Google* y *Google Scholar*, consultando artículos sobre el músculo y las mioquinas. Seguidamente, se consultaron varios libros de texto relacionados con el tema. Además, se procedió a utilizar la herramienta *Pubmed*, una base de datos que permite el acceso a artículos originales y revisiones. Para ello, se introdujeron varias palabras clave tales como *physical exercise and myokine*, *muscle and their myokines*, *skeletal muscle*, *myokines and health*, *myokines and metabolism*, *irisin*, *hormesis*, etc. Las búsquedas se realizaron de febrero de 2019 a junio de 2019.

Finalmente se accedió a la página web oficial de la OMS, para consultar información sobre el ejercicio físico y su relación con la salud.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la importancia del músculo esquelético como órgano endocrino ya que se sabe que secreta diversas moléculas que intervienen en la regulación y homeostasis del organismo, y que esto depende del ejercicio que realicen los músculos esqueléticos.

Hay evidencias de que la inactividad física aumenta el riesgo de padecer enfermedades como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, cáncer de colon, cáncer de mama postmenopáusico, demencia, depresión (Pedersen, 2011), obesidad, osteoporosis y muerte prematura (Ahima and Park, 2015).

En este aspecto, se sabe que las mioquinas estimuladas por el ejercicio desempeñan un papel importante en la protección contra enfermedades derivadas de la inactividad física (Pedersen, 2011).

A continuación se presenta una perspectiva general de las principales mioquinas mencionadas que son secretadas por el músculo esquelético:

4.1 INTERLEUCINA 6 (IL-6)

Fue la primera mioquina descrita en la secreción muscular. Es una proteína de 212 aminoácidos y un peso de 26 kDa, producida por distintos tejidos, tales como el tejido adiposo y el músculo esquelético (León et al., 2014).

La isoforma muscular de la IL6 secretada por el músculo es considerada una sustancia antiinflamatoria y al mismo tiempo reguladora de la respuesta inflamatoria aguda (León et al., 2014), ya que implica la liberación de otras sustancias antiinflamatorias tales como el antagonista de la IL-1R e IL10, que son también antiinflamatorias. Además, impide la producción del TNF- α en humanos (Tencio et al., 2017).

La IL6 presenta receptores fundamentalmente a nivel del tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. En el tejido adiposo incrementa la lipólisis y la sensibilidad a la insulina, en el músculo esquelético mejora la sensibilidad a la insulina y la glucogénesis, mientras que en el hígado supone un aumento en la glucogenólisis (León et al., 2014).

En su mecanismo de acción, la IL-6 se fusiona a su receptor (IL-6R) y este a su vez al transductor de señal gp 130 situado en la membrana celular. Esta unión origina la fosforilación de la subunidad de tirosina del receptor, estimulando la JAK-quinasa en su dominio

intracelular, lo que desencadena la activación de AMP-quinasa y/o PI3-quinasa. Se inician de esta forma las vías de señalización que regulan los efectos fisiológicos de esta mioquina y que se muestran en la Figura 8 (Tencio et al., 2017).

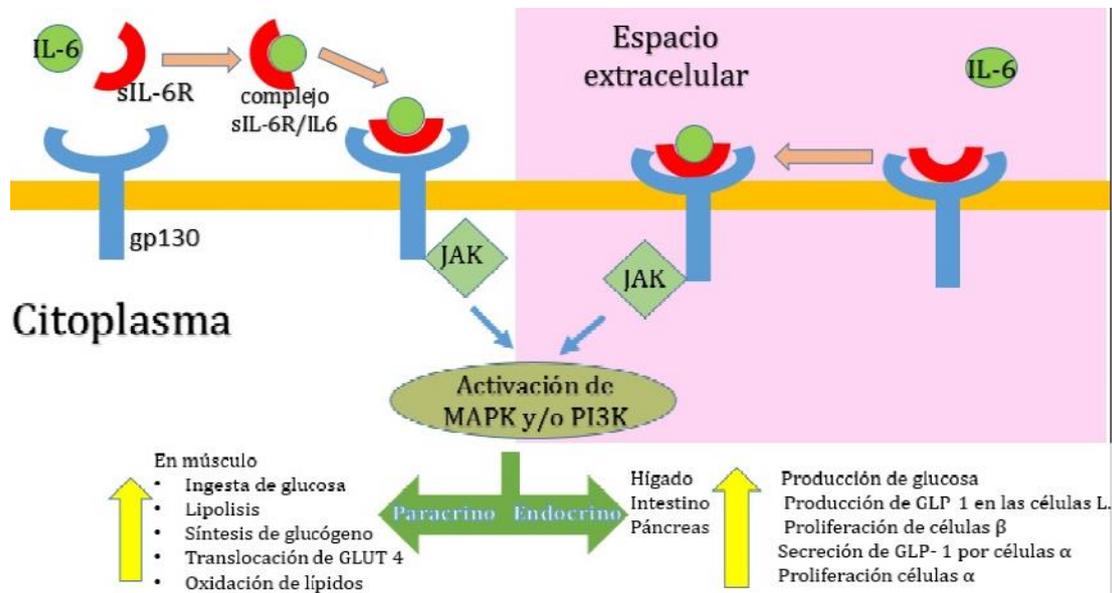


Figura 8. Vía de señalización y acciones de la IL-6 (Tencio et al., 2017).

La producción de IL-6 está estrechamente relacionada con el ejercicio físico, ya que éste supone un aumento en la concentración plasmática de IL-6 de hasta 100 veces, que parece ser el responsable de los efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre el tejido adiposo y el hígado (León et al., 2014). Este aumento de IL-6 en plasma no es lineal en el tiempo, ya que el nivel máximo de IL-6 es alcanzado al final del ejercicio o poco después. Además, no es necesaria la fatiga que conlleve daño muscular para observar un aumento en la secreción de esta mioquina. De hecho, se puede apreciar que hay mayor secreción en el ejercicio aeróbico (correr) que en el ejercicio de tipo excéntrico (potencia). Aunque, se ha observado que la duración del ejercicio es el factor que determina la liberación de IL-6 al plasma, lo que implica que a mayor duración del ejercicio haya mayor liberación de la misma. Realmente, se requiere un mínimo de 6 minutos de actividad física para observar un aumento de dos veces en la concentración plasmática de IL-6 y un mínimo de 6 horas para apreciar el aumento de 100 veces de dicha concentración (Pedersen and Febbraio, 2008)(Figura 9).

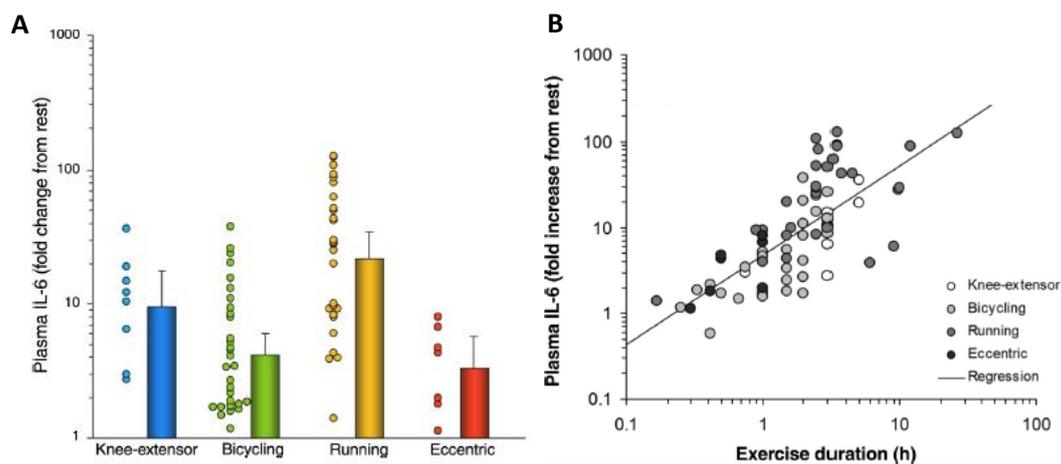


Figura 9. A. Diferentes modos de ejercicio y el correspondiente aumento en plasma de los niveles de IL-6. **B.** Relación lineal de este aumento con la duración del ejercicio (Pedersen and Febbraio, 2008).

La inactividad física por el contrario, implica la aparición de resistencia a la IL-6 por parte del músculo esquelético y esto puede estar vinculado al desarrollo de resistencia a la insulina (Tencio et al., 2017). Se ha demostrado que el tratamiento agudo de células musculares *in vitro* con IL-6 conlleva el aumento en la captación y translocación de la glucosa del transportador GLUT4. Además incrementa la captación de glucosa inducida por la insulina, un efecto que está regulado por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMP-activated protein kinase, AMPK) (Pedersen, 2011).

Por otra parte, IL-6 posee características que permiten combatir la obesidad, por lo que está siendo considerada como una diana farmacológica en el tratamiento de la misma. El hecho de que sea valorada como una vía terapéutica para el tratamiento de la obesidad es debido a su papel a la hora de mejorar la oxidación de ácidos grasos, un efecto que también es controlado por la vía AMPK. Esta vía es activada tras el aumento en la concentración de AMPc por parte de la IL-6 (Pedersen, 2011). Actualmente, se conoce que el consumo de glucosa durante el ejercicio disminuye el efecto de la IL-6, lo que determina que su síntesis esté regulada a nivel nutricional y endocrinológico (León et al., 2014). Hoy en día no se conoce el mecanismo mediante el cual la glucosa atenúa dicho efecto, pero se sabe que la ingesta de glucosa durante el ejercicio de resistencia atenúa la expresión del ARNm de IL-6 y de su receptor, así como la concentración plasmática de dicha mioquina (Akerstrom et al., 2009).

Asimismo, se ha comprobado que la IL-6 interviene en el control de la ingesta, lo cual evidencia su intervención en la homeostasis energética. Esto se ha demostrado en experimentos con ratas, en las que tras la administración aguda de IL-6, la ingesta se ve reducida a corto plazo mientras que una administración crónica de la misma supone una pérdida de masa grasa y con

ello una reducción a largo plazo de la ingesta. A esto se le suma el hecho de que niveles altos de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo están asociados de forma negativa con el peso corporal. Lo cual resalta que una deficiencia a nivel central de la IL-6, sobre todo en el núcleo arcuato hipotalámico que es la región del cerebro donde se lleva a cabo la regulación de la ingesta, esté ligada a obesidad (Santos M. et al., 2013).

Otro efecto que cabe destacar de esta mioquina es el antiinflamatorio. Gracias a ello, cabe la posibilidad de que la actividad antiinflamatoria inducida por el ejercicio pueda ejercer efectos beneficiosos en la salud de pacientes que presenten enfermedades crónicas. Además, diferentes estudios han indicado que la IL-6 interviene en la regulación del TNF- α y origina la producción de dos citoquinas antiinflamatorias mencionadas con anterioridad, el antagonista de la IL-1R y la IL10 (Pedersen and Febbraio, 2008).

En resumen, un incremento en los niveles circulantes de IL-6 mejora la oxidación de las grasas, la captación de la glucosa inducida por la insulina y posee efectos antiinflamatorios (Pedersen and Febbraio, 2008) (Figura 10).

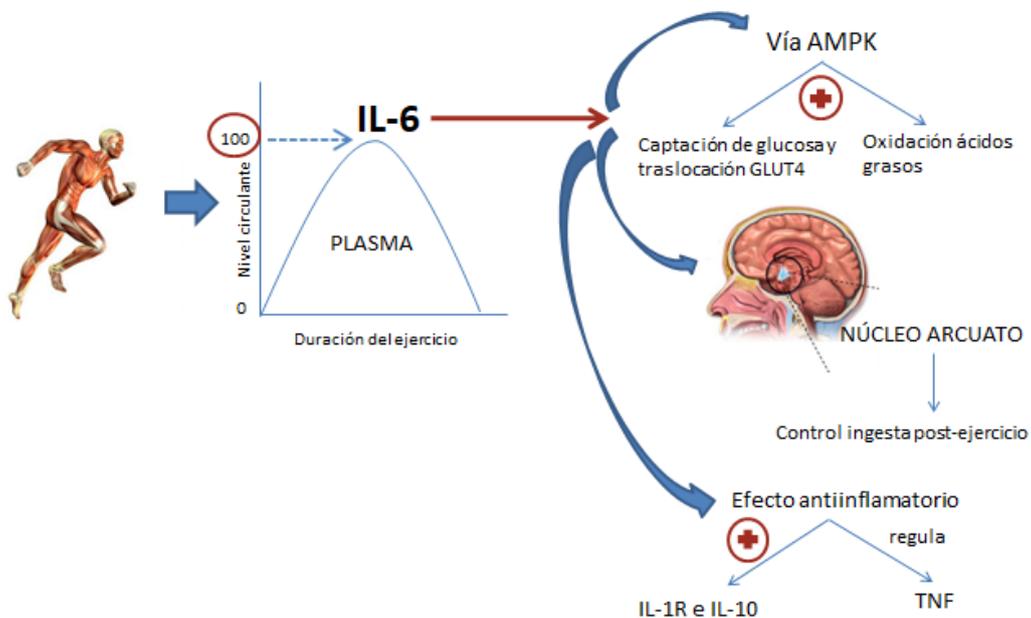


Figura 10. IL-6 en el control de la glucosa, obesidad, ingesta e inflamación (Zumárraga, 2019).

Sin embargo, también se observan elevadas concentraciones de IL-6 en condiciones patológicas (León et al., 2014). De hecho, aunque esta mioquina tiene efectos beneficiosos como se ha comentado, la misma IL-6 es proinflamatoria y puede aparecer en una serie de patologías como por ejemplo cáncer de mama, pulmón, colonrectal, próstata o melanoma (Fu et al., 2016). Esto parece estar relacionado con el hecho de que se mantengan niveles crónicos

de IL-6, tal y como se aprecia por ejemplo en pacientes con artritis reumatoide, donde desempeñan un papel patogénico, ya que el bloqueo de la misma tiene efectos beneficiosos en la artritis (Pedersen and Febbraio, 2008). O también en enfermos de cáncer que presentan un aumento en los niveles de esta proteína. De hecho, recientemente se ha constatado que el uso de anticuerpos anti-IL-6 (tocilizumab) para bloquear la ruta de señalización patológica de la IL-6, concretamente inhibiendo la unión entre ésta y su receptor IL-6R, ha dado como resultado una disminución de la pérdida de masa muscular característica de la caquexia sin afectar a la proliferación del tumor (Suh et al., 2013; Manole et al., 2018).

Por ello es importante conocer cuál es el patrón de secreción beneficioso que posee la IL-6 y a partir de qué nivel es considerada como inflamatoria. En este caso hacemos referencia al concepto de hormesis, que es definido como un conjunto de respuestas adaptativas de los sistemas biológicos a través de las cuales se ven mejoradas la tolerancia y la funcionalidad ante determinados cambios y que implica a su vez una relación entre dosis y respuesta (Calabrese and Mattson, 2017). Probablemente, el efecto beneficioso o dañino de la IL-6 dependerá del patrón de secreción agudo o crónico, respectivamente, y de los niveles que alcance en plasma, pero se necesitan más estudios al respecto.

4.2 IRISINA

La irisina es una hormona polipeptídica liberada a la sangre en forma de un polipéptido de 112 aminoácidos como consecuencia del ejercicio. Es secretada como producto de la fibronectina tipo III que contiene dominio 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC-5), después de la escisión de su dominio extracelular (Panati et al., 2016). Se trata por tanto de la porción N-terminal de FNDC-5, cuya escisión es llevada a cabo por parte de una proteasa aún desconocida (Gouveia et al., 2016). Este proceso es estimulado por el receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma (PPAR- γ) y el coactivador transcripcional 1- α (PGC-1 α) presentes en el músculo esquelético. Debido al ejercicio físico, la concentración de PPAR- γ y de PGC-1 α aumenta, lo que implica que haya mayor expresión de FNDC-5 (Boström et al., 2012)(Figura 11).

La irisina actúa como mediadora del efecto del ejercicio físico en el metabolismo del tejido adiposo (Aydin et al., 2014). Concretamente, tiene la capacidad de convertir el tejido adiposo blanco (White Adipose Tissue, WAT) en tejido adiposo pardo (Brown Adipose Tissue, BAT), el cual es más activo desde el punto de vista termogénico. Este fenómeno es conocido como pardeamiento y supone un incremento total del gasto de energía (Boström et al., 2012). El cambio en el tejido adiposo es estimulado por una proteína denominada termogenina

(Uncoupling Protein 1, UCP1), cuya expresión se ve aumentada en la membrana externa de las mitocondrias por parte de la irisina. Por ello, la irisina es considerada una proteína termogénica (Panati et al., 2016) (Figura 11).

Por tanto, la acción principal de la irisina es provocar un oscurecimiento del tejido adiposo y eso va a ir acompañado de un aumento en el consumo de oxígeno, disminución del peso corporal, aumento de la tolerancia a la glucosa que conlleva una disminución de la secreción de insulina (Gouveia et al., 2016).

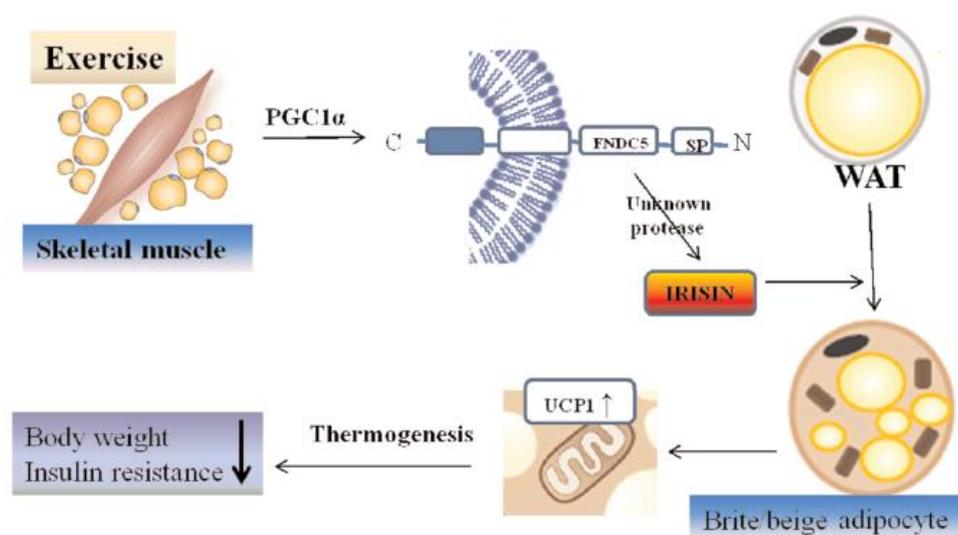


Figura 11. Representación esquemática del mecanismo de acción de la irisina y su función (Panati et al., 2016).

Se ha observado que los niveles de ARNm muscular de PGC-1 α y de FNDC-5 aumentan después del ejercicio. A pesar de ello, el efecto regulador del entrenamiento físico en dicha expresión no está claro. Diversos estudios corroboran que esta producción parece ser dependiente de la modalidad e intensidad del ejercicio (Leal et al., 2018). Tanto el ejercicio aeróbico como el ejercicio de resistencia aumentan los niveles de irisina secretada al plasma sanguíneo. Sin embargo, la modalidad de ejercicio que supone una mayor secreción de ésta es el ejercicio aeróbico (Daskalopoulou et al., 2014).

Además, se ha constatado que el sarcoplasma del músculo esquelético constituye la fuente primordial de secreción de la irisina, y en menor proporción el perimisio y endomisio, axones y nervio periférico ubicados entre las células de este músculo (Aydin et al., 2014).

Por otra parte hay que tener en cuenta que la irisina no es una proteína secretada exclusivamente por el tejido muscular, sino que también es considerada una adipocina y es

segregada por tanto por el tejido adiposo visceral. Este último junto con el tejido muscular secreta FNDC-5/irisina bajo el estímulo del entrenamiento de resistencia (Roca-Rivada et al., 2013).

4.2.1 Irisina y trastornos metabólicos: obesidad y diabetes mellitus tipo II (DMII)

Diversos estudios han evidenciado la relación positiva existente entre la irisina, la sensibilidad a la insulina y la pérdida de peso. Tal y como se ha comentado anteriormente, la irisina está implicada en la conversión del tejido adiposo blanco en tejido adiposo pardo (más termogénico) y este hecho hace que haya sido propuesta como tratamiento potencial contra la obesidad. Resulta de interés conocer el papel de la irisina en este aspecto, ya que la obesidad está estrechamente relacionada con la posibilidad de padecer otras patologías como riesgo cardiovascular o diabetes (Trujillo et al., 2016).

Existe controversia sobre los efectos de la irisina en relación a la obesidad y su liberación durante el ejercicio, ya que puede estar condicionada por el tipo de entrenamiento que se lleve a cabo, ya sea agudo o crónico. Al entrenar de forma crónica se modifica la composición corporal, disminuyendo el porcentaje en grasa y eso hace posible que el nivel de irisina disminuya (Pimenta et al., 2013), probablemente debido a la pérdida de secreción de irisina por parte del tejido adiposo. Es por ello que algunos estudios han relacionado el índice de masa corporal (IMC) y los niveles plasmáticos de irisina de manera positiva (Park et al., 2013), mientras que otros han manifestado una relación inversa, demostrando que en aquellos sujetos en los que hay disminución de masa muscular y aumento de IMC, la concentración de irisina se ve disminuida (Moreno-Navarrete et al., 2013).

En este sentido hay estudios que muestran que una adipocina denominada leptina incrementa la expresión de FNDC-5 en el músculo, pero controla de manera negativa dicha expresión en el tejido adiposo. De esta forma, esto constituiría una hormona que regula los niveles de irisina respecto a la adiposidad, ya que la leptina es secretada en función del almacenamiento de grasa (Huh et al., 2014). Sin embargo, durante el ejercicio físico se ha observado un descenso en la concentración plasmática de irisina conforme mayor es el valor del IMC (Fox et al., 2017) (Figura 12).

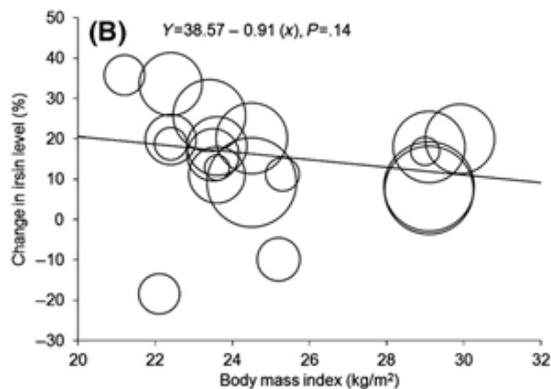


Figura 12. Relación negativa entre irisina y el IMC (Fox et al., 2017).

No se dispone de evidencia suficiente para aclarar la contribución de la adiposidad a los niveles basales de irisina durante la actividad física. Aun así, se debe tener en cuenta que el nivel de adiposidad puede alterar el nivel de irisina y eso podría afligir la respuesta al ejercicio y la concentración que ésta posea durante la realización del mismo (Roca-Rivada et al., 2013). Por lo que se puede concluir que los niveles de irisina en personas que hacen ejercicio van a depender de la proporción de masa muscular en comparación con el tejido adiposo, de manera que cuanto mayor sea IMC menor nivel de irisina se alcanza en plasma.

El papel terapéutico que se le atribuye a la irisina en la resistencia a la insulina es debido a la activación de los transportadores de glucosa. En general, mejora la homeostasis de la glucosa al reducir la gluconeogénesis a través de las enzimas PEPCK y G6Pasa mediada por PI3K / Akt / FOXO1 y al aumentar la glucogénesis mediante la activación de la enzima GS mediada por PI3K / Akt / GSK3 (Gizaw et al., 2017) (Figura 13).

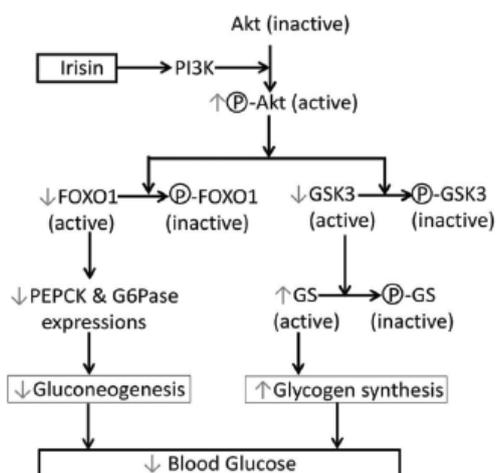


Figura 13. Mecanismos de la irisina en la gluconeogénesis y glucogénesis en hepatocitos (Gizaw et al., 2017).

Además, puede acelerar la generación de células beta del páncreas lo cual puede suponer una nueva vía para el tratamiento de la diabetes. Esto es debido a que el ejercicio estimula la vía de señalización p38 MAPK, lo que supone un aumento en la secreción de irisina que a su vez estimula la betatrofina, que es la responsable de regenerar las células beta del páncreas (Gizaw et al., 2017) (Figura 14).

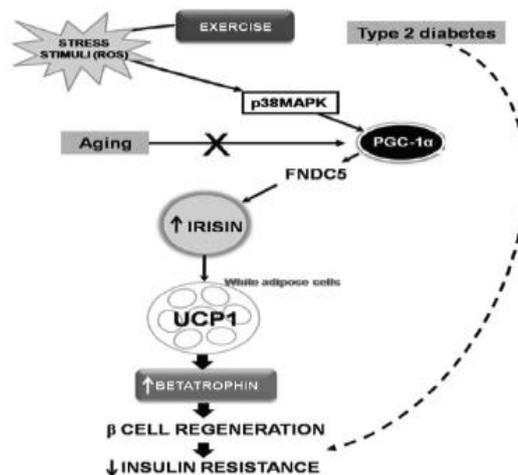


Figura 14. Vía irisina-betatrofina y sus posibles implicaciones en la resistencia a la insulina (Gizaw et al., 2017).

4.2.2 Irisina y envejecimiento

Por otra parte, cabe destacar la correlación negativa que existe entre la concentración de irisina y la edad, ya que a medida que aumentan los años la secreción de irisina es menor y esto es atribuido a la pérdida de masa muscular que tiene lugar en el envejecimiento (Trujillo et al., 2016).

Se cree que la irisina es capaz de proteger al cerebro contra la neurodegeneración propia del envejecimiento porque favorece la neurogénesis (Trujillo et al., 2016).

En relación con la edad, la irisina retrasa el proceso de envejecimiento mediante el alargamiento de los telómeros. Esto lleva a la conclusión de que personas con niveles de irisina más elevados son biológicamente más jóvenes que aquellas que presentan niveles más bajos de la hormona (Trujillo et al., 2016). En este caso, también está implicada la vía p38 MAPK, la cual regula de manera positiva la expresión de la telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT) (Matsuo et al., 2012).

4.2.3 Irisina y cáncer

Actualmente la irisina es considerada un agente terapéutico potencial contra el cáncer. Son varios los hallazgos que demuestran su efecto supresor sobre células malignas de cáncer de mama, así como la capacidad de inducir la apoptosis sobre estas células. Estas observaciones sugieren que la irisina puede constituir una conexión entre el ejercicio y la reducción de la incidencia de cáncer, así como la implicación directa que puede tener la utilización terapéutica de irisina recombinante en la enfermedad metastásica (Gannon et al., 2014).

Por esta razón, predominan como efectos potenciales de la hormona el incremento en la apoptosis celular, interrupción de la migración celular y penetración a través de la matriz extracelular, potenciación de la expresión de genes relacionados con la inhibición del crecimiento tumoral, así como la reducción en la expresión de algunos protooncogenes (genes que se transforman en cancerígenos y promueven el crecimiento y la división celular) (Trujillo et al., 2016). Ejemplos de protooncogenes inhibidos por esta hormona son PLK1, E2F1, GADD45B, HDAC5, RAD51 y SMARCA2 (Mazur-Bialy et al., 2015).

4.2.4 Irisina y enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por deterioro cognitivo, motor y sensorial. Esto es debido a la muerte neuronal que provoca la acumulación de péptidos amiloides. Se debe tener en cuenta que la formación de péptidos amiloides característicos de la EA, se originan por escisión proteolítica de la proteína precursora de amiloides (APP) por medio de la enzima β -secretasa (BACE1), por lo que hay evidencia de que niveles elevados de la BACE1 determinan la presencia de dicha enfermedad. Se ha demostrado que la expresión de la BACE1 está regulada de manera negativa por PGC-1 α , ya que la sobreexpresión de PGC-1 α reduce la transcripción basal del ARNm endógeno de BACE1 (Wang et al., 2013).

Por otro lado, se sabe que el BDNF desempeña una labor crítica en la función sináptica y la supervivencia neuronal. Además, inhibe la respuesta citotóxica de las neuronas y la deficiencia en el aprendizaje contra la toxicidad de las placas amiloides (A β) características de la EA. La irisina estimula la producción de BDNF, y dado que dicha expresión podría mejorar el deterioro cognitivo de esta enfermedad, la activación del eje irisina-BDNF en el cerebro puede constituir una herramienta prometedora para el tratamiento de la EA (Kim and Song, 2018) (Figura 15).

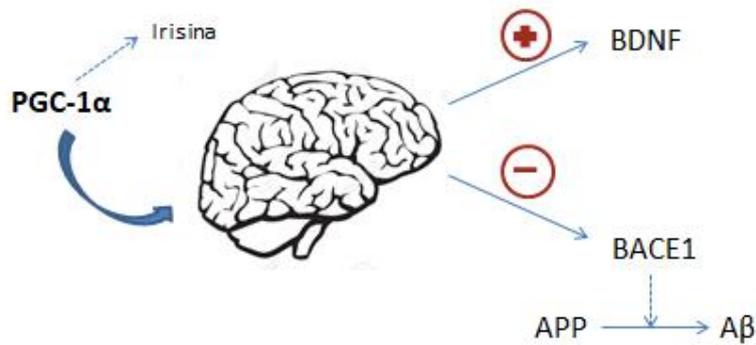


Figura 15. Efecto regulatorio de la irisina en el cerebro (Zumárraga, 2019).

4.3 APELINA

La apelina es liberada al plasma en forma de una proteína de 77 aminoácidos denominada preproapelina. Puede encontrarse en distintas isoformas de elevado peso molecular, todas ellas procedentes de la escisión proteolítica del pro-péptido inicial. Así, destacan la apelina-36, 17, 13 y la pyr-apelina-13 (contiene ácido piroglutámico en un extremo). Sin embargo, la isoforma presente con mayor abundancia corresponde al piroglutamato de apelina (Moreno-Aliaga et al., 2008). Esta última constituye el ligando endógeno de los receptores de apelina (APJ) acoplados a las proteínas Gi y Gq, lo que estimula vías de señalización secundarias (Tencio et al., 2017) (Figura 16).

Ambos, el receptor acoplado a proteína G APJ y su ligando afín apelina, están implicados en diferentes procesos fisiológicos clave tales como angiogénesis, funciones vasculares, homeostasis de fluidos, regulación del metabolismo energético (Chaves-Almagro et al., 2015), participación en el sistema renina-angiotensina-aldosterona debido a que APJ constituye un sustrato de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (Kleinz and Davenport, 2005), y en la función inmune, ya que inhibe la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) tras actuar como correceptor del mismo (Zulet et al., 2007).

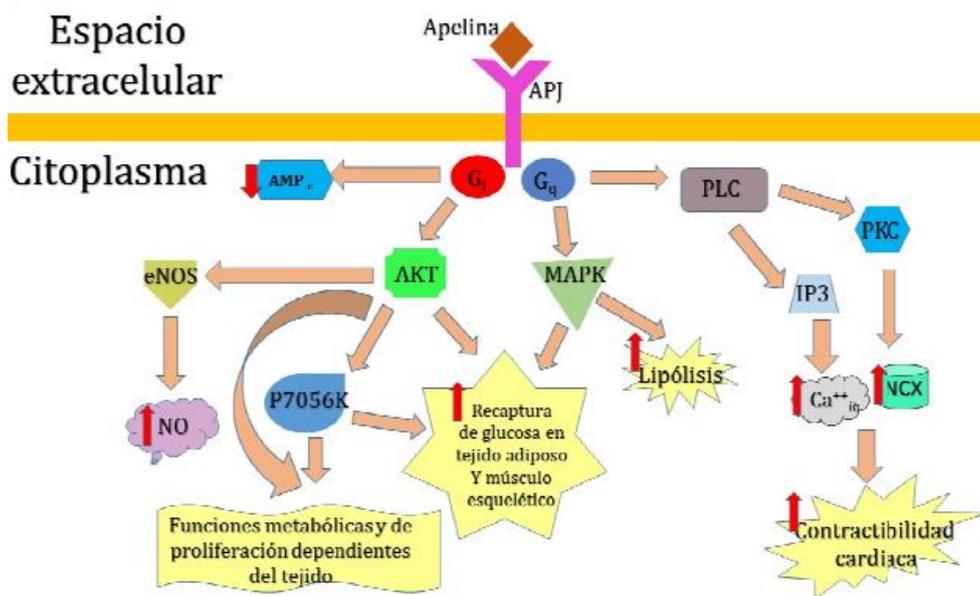


Figura 16. Vía de señalización y acciones de la apelina (Tencio et al., 2017).

La expresión del péptido tiene lugar en varios tejidos. Inicialmente fue identificada en tejido adiposo, cerebro, pulmón y tejido cardíaco, pero recientemente ha sido también descrita como una mioquina, demostrando un aumento en la síntesis muscular esquelética como consecuencia del ejercicio (Tencio et al., 2017). Se ha visto que el ejercicio de tipo aeróbico afecta de manera favorable a la secreción de apelina. Sin embargo, se requiere seguir examinando los cambios en los niveles plasmáticos de apelina en función de los diferentes tipos de ejercicio físico (Jang et al., 2019).

En condiciones de obesidad se observa un incremento en los niveles de apelina, concluyendo que existe una relación positiva entre ésta y el IMC (Zulet et al., 2007). Esta relación positiva es debida a la estimulación de la proliferación de células grasas por parte de la apelina. También está implicada en la secreción de colecistoquinina (CCK), hormona responsable de la contracción de la vesícula biliar haciendo que ésta libere la bilis hacia el intestino delgado (Wang G et al., 2004). Debido a estas funciones que posee la apelina y gracias a la realización de estudios en tejidos periféricos, se ha concluido que posee un papel regulador en la alimentación y la digestión (Lee et al., 2006).

Otra actividad relacionada con la apelina es el control en la ingesta. Se ha asociado a ésta con la hormona reguladora del apetito (leptina) en la saciedad. Algunos autores han demostrado que la inyección de apelina en ratas supone una disminución en la ingesta, pero son necesarios más estudios concluyentes. Además se ha relacionado con la insulinemia, manifestando que la insulina ejerce un dominio evidente en la expresión génica de apelina en los adipocitos. Esto

indica que el aumento en los niveles circulantes de apelina están asociados con un aumento en los niveles circulantes de insulina (Zulet et al., 2007).

Por otro lado, el sistema cardiovascular constituye una fuente importante de apelina. De hecho, se ha evidenciado un aumento en los niveles de ARNm de APJ en el tejido miocárdico como resultado del ejercicio, ya que desempeña una labor de mejora en la función cardíaca y un descenso en la presión sanguínea, lo cual hace que sea planteada como una posible vía para el tratamiento de la hipertensión y de la enfermedad coronaria (Tencio et al., 2017, Zulet et al., 2007). Es por ello por lo que la apelina constituye una sustancia endógena inotrópica positiva, incluso se ha observado una disminución de la misma en pacientes con fallo cardíaco. El tratamiento con apelina ha demostrado aumentar el bombeo cardíaco y por tanto la salida de sangre del corazón. Por último cabe destacar su efecto hipotensor dependiente de óxido nítrico (NO), así como el efecto vasodilatador que ésta ejerce para contrarrestar la vasoconstricción mediada por la angiotensina II (Lee et al., 2006). Este último efecto puede ser explicado debido a la homología que presenta el receptor de apelina con el receptor de la angiotensina AT1, lo cual determina que la apelina sea un regulador crítico de la fibrosis miocárdica mediada por la angiotensina II (Zhang et al., 2017).

Debido a la presencia del receptor APJ en las neuronas y a la distribución que posee su ligando en hipotálamo, glándula pituitaria y núcleo caudado, también ha sido descrita como agente neuroprotector y regulador de la función neuroendocrina. Este hecho es posible gracias a la activación de las quinasas Akt y Raf/ERK-1/2 y la liberación de adrenocorticotropina (ACTH) (Carpéné et al., 2007) (Figura 17).

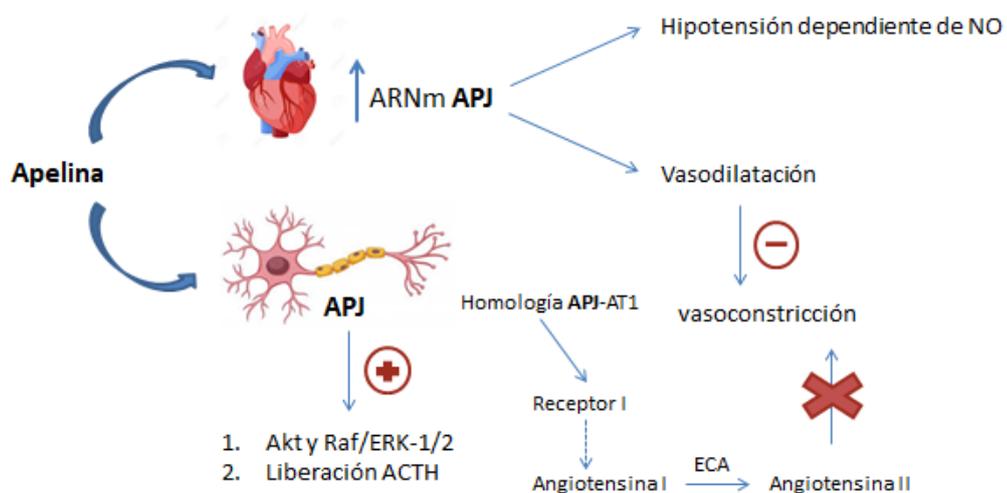


Figura 17. Efectos de la apelina en corazón y neuronas (Zumárraga, 2019).

En cambio, existen estudios que muestran que el sistema apelina/APJ constituye un mediador del estrés oxidativo en el tejido vascular (Carpéné et al., 2007). La apelina estimula la NADPH oxidasa, que transfiere electrones desde el NADPH o NADH al oxígeno produciendo radical superóxido y este hecho provoca la progresión de la aterosclerosis debido a su capacidad para disminuir la biodisponibilidad de NO, originar la modificación oxidativa del ADN y proteínas, oxidación lipídica y apoptosis de células vasculares. A pesar de que se necesitan más estudios para indagar en el mecanismo de acción de APJ en la aterogénesis, es posible que APJ esté involucrado en el desarrollo de la hipercolesterolemia asociada a aterosclerosis, por lo que podría ser factible el uso terapéutico de la inhibición del sistema apelina-APJ para pacientes que padezcan esta enfermedad (Hashimoto et al., 2007).

A nivel renal se ha observado una disminución en la fibrosis, ya que inhibe los receptores del factor de crecimiento transformante beta (transforming growth factor beta, TGF- β). Sin embargo, son necesarios más estudios de investigación para conocer el mecanismo preciso de esta acción (Żółkiewicz et al., 2019).

En general, es necesario continuar investigando para poder utilizar la apelina como proteína terapéutica.

4.4 MUSCLINA

Musclina es una mioquina secretada por fibras musculares tipo II (FT-II). Es un péptido similar a la familia de péptidos natriuréticos (NP) que desempeña sus acciones principales en músculo e hígado (Tencio et al., 2017). Concretamente, se trata de una proteína de 130 aminoácidos que contiene una secuencia señal de 30 aminoácidos en el extremo aminoterminal y un peso molecular de 11kDa. Posee una región homóloga a los 17 aminoácidos funcionales de la familia de NP y una secuencia KKRR, también similar a dicha familia, que constituye un sitio de corte de una serín proteasa. Sin embargo, a diferencia de la familia de NP, los 17 aminoácidos de la musclina no se encuentran ubicados entre dos residuos de cisteína, lo cual es esencial para el plegamiento fisiológico de proteínas que posibilita la actividad natriurética (Nishizawa et al., 2004).

La expresión del ARNm de la musclina está relacionada con la activación/fosforilación de Akt inducida por la insulina y dependiente de Ca^{2+} . El ejercicio físico beneficia esta fosforilación de Akt, la cual se activa. Tras su activación, Akt fosforila a nivel nuclear al factor de transcripción FoxO1, que trasloca al citoplasma. Esto provoca la liberación del gen que inhibe la transcripción de musclina (OSTN). Como consecuencia, aumenta la expresión del ARNm de

musclina y ésta se fusiona a receptores de aclaramiento del NP (NRPC). Por ello, la musclina origina un aumento en los efectos de NP y en la concentración muscular de GMPc tras el ejercicio (Tencio et al., 2017) (Figura 18).

Entre los efectos provocados como consecuencia de la secreción de musclina destacan el incremento en la sensibilidad a la insulina y en el metabolismo hepático y graso. Se ha demostrado que la resistencia a la insulina es disminuida al modificar la fosforilación de la proteína quinasa B (Akt) y la actividad física fomenta la fosforilación de la Akt. Además supone una mejora en la resistencia física, lo que determina su implicación en el aumento de la biogénesis mitocondrial y otros similares a un aumento en la función de los NP cardíacos, tales como angiogénesis, lipólisis y pardeamiento de grasas (Tencio et al., 2017).

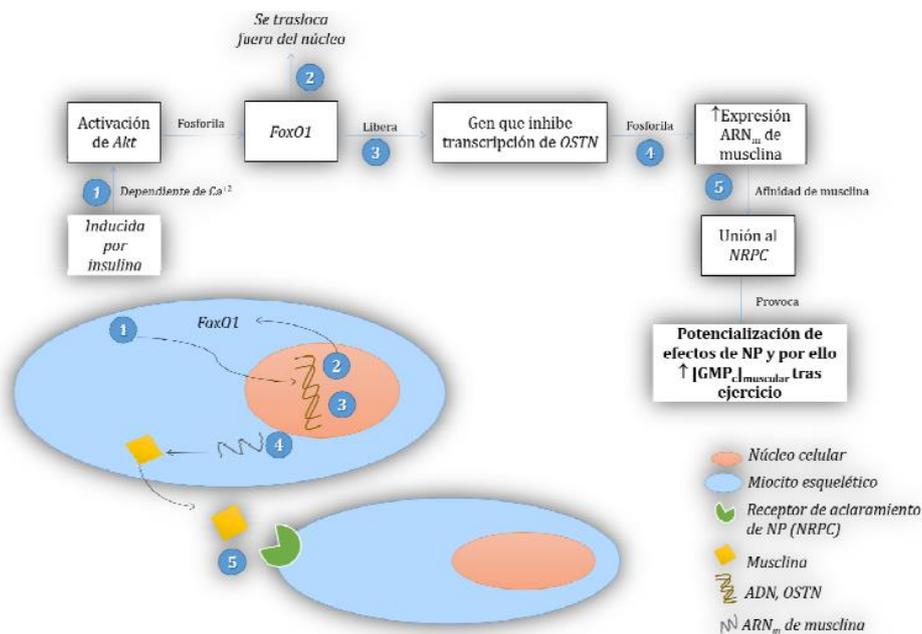


Figura 18. Vía de señalización y acciones de la musclina (Tencio et al., 2017).

Aún se necesita aclarar los efectos de la dieta y la modalidad de ejercicio, continuo o en intervalos, sobre la regulación de la musclina (Tencio et al., 2017). A pesar de ello, se ha demostrado que la concentración de ésta puede estar regulada por el ejercicio intermitente de alta intensidad, lo cual indica que una actividad física intensa y de corta duración puede lograr un aumento en la cantidad de musclina secretada en personas con síndrome metabólico (Castro-Valencia et al., 2018).

Como efecto de la secreción de musclina destaca el aumento en la biogénesis mitocondrial y la mejora en la capacidad aeróbica. Este hecho es justificado por la producción de GMPc por

parte de esta proteína, lo cual implica una mejora en la resistencia física (Subbotina et al., 2015).

Se conoce que el nivel de expresión de la musculina está fuertemente relacionado con cambios nutricionales y su papel fisiológico podría estar vinculado al metabolismo de la glucosa, ya que parece ser que en situaciones de ayuno la expresión de musculina disminuye marcadamente, mientras que aumenta al comer (Nishizawa et al., 2004).

En cambio, en situaciones patológicas como resistencia a la insulina se ha observado un aumento en la expresión del ARNm de musculina y al mismo tiempo, un descenso en la expresión de GLUT4 (Yu et al., 2016). Incluso se ha contemplado un aumento en los niveles plasmáticos de musculina en sujetos con obesidad asociada a resistencia a la insulina (Chen et al., 2017) (Figura 19).

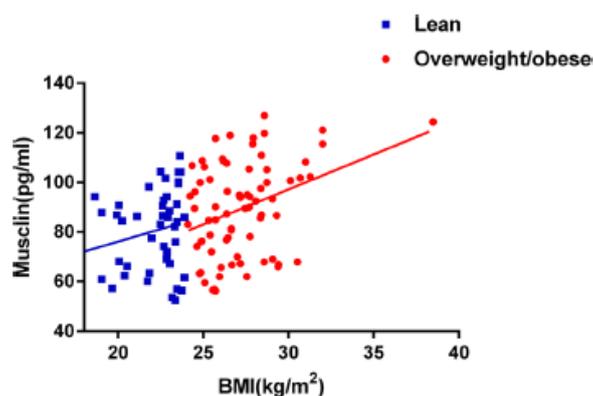


Figura 19. Comparación entre los niveles plasmáticos de musculina en sujetos magros y con obesidad (Chen et al., 2017).

Estudios realizados en células neuronales de primates cultivadas *in vitro* bajo condiciones de despolarización, han demostrado un aumento en la expresión y secreción de OSTN e igualmente cambios en la morfología neuronal. Los resultados obtenidos han sugerido que OSTN inhibe la ramificación de las dendritas neuronales y el crecimiento celular tras la excitación neuronal. El mecanismo de acción de OSTN en las neuronas aún es desconocido pero podría estar implicada su unión al receptor NPR3, un receptor de la familia de NP (Pollen and Kriegstein, 2016).

Por otra parte, se debe tener en cuenta que la musculina está involucrada en la hipertensión y puede ser considerada como una diana farmacológica para el tratamiento de la misma. Un aumento en la expresión de esta hormona peptídica en el tejido arterial ha sido percibido en situaciones de hipertensión, ya que induce vasoconstricción de manera sostenida. Esa

vasoconstricción inducida es dependiente de la concentración intracelular de calcio (Figura 20). A pesar de que las señales intracelulares que genera la musculina en este aspecto están aún por determinar, ha sido sugerido que podría activar receptores de tipo NPR-C presentes en las células del tejido cardiovascular e interactuar con ellos originando la activación de la calmodulina y otros mediadores desencadenantes de la vasoconstricción (Lin et al., 2014). Se ha justificado una atenuación de dicha vasoconstricción a través del tratamiento con un anticuerpo ab14355, el cual origina un bloqueo en los receptores NPR-C (Li et al., 2013).

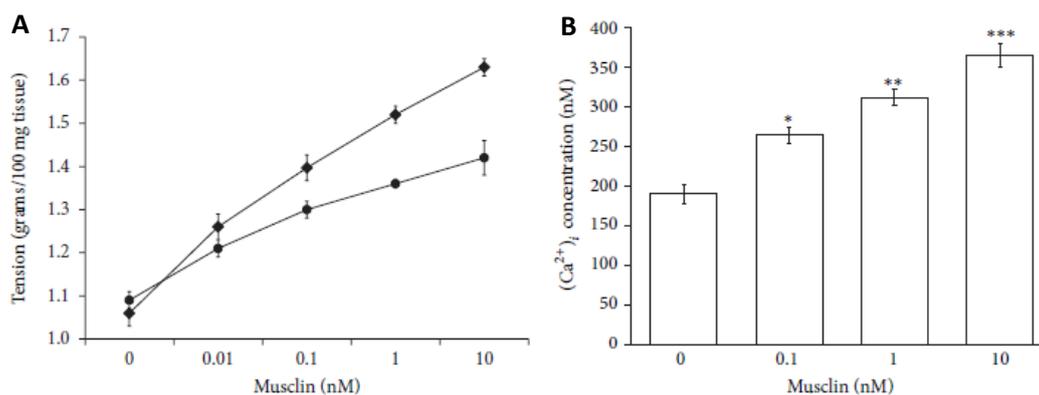


Figura 20. A. Efectos de la musculina en la contracción arterial. B. Relación directa entre la concentración de musculina y la concentración de calcio (Lin et al., 2014).

En conclusión, la musculina es una proteína que en condiciones fisiológicas parece favorecer la utilización de glucosa por el músculo y su resistencia al ejercicio estimulando la biogénesis mitocondrial. En cambio, en condiciones relacionadas con resistencia a la insulina, como la obesidad y la diabetes parece que se produce una sobreexpresión de musculina, producida básicamente por las fibras musculares tipo II predominantes en humanos que padecen estas condiciones, cuya finalidad se desconoce. Por lo que el papel de la musculina *in vivo* en humanos aún está por determinar y se necesitan más estudios para aclarar sus funciones en condiciones fisiológicas y patológicas.

4.5 MIOSTATINA

Constituye un miembro de la familia del TGF- β y desempeña un papel esencial en la regulación del crecimiento de la masa muscular esquelética (Lee and Mcpherron, 2001). Es sintetizada como una proteína inmadura de 375 aminoácidos que contiene un extremo N-terminal hidrofóbico que actúa como secuencia señal para su secreción, y consta de un extremo C-terminal de cisteína utilizados para formar una estructura distintiva de esta familia. Mediante una reducción proteolítica llevada a cabo por la furina, es separada como un péptido latente

asociado (latency-associated peptide, LAP) con efectos autocrinos y paracrinos y un péptido maduro de secreción endocrina. Ambas formas son segregadas a la circulación, pero solo el péptido maduro interactúa con receptores de actina tipo IIB (ActRIIB) y el receptor de TGF- β tipo I (ALK5). Es gracias a esta interacción por la que se relaciona a dicho péptido con la regulación de la masa muscular (Sharma et al., 2015, Tencio et al., 2017) (Figura 21).

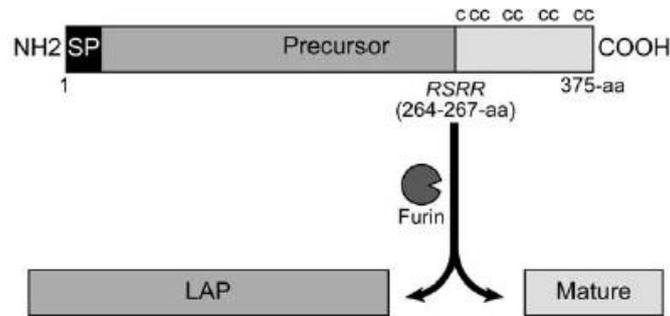


Figura 21. Estructura y proceso proteolítico de la miostatina (Sharma et al., 2015).

En relación a su mecanismo de acción, tiene lugar la inhibición de Akt tras el aumento de miostatina, a su vez generado por la activación de los factores de transcripción ChREBP y SREBP1c o tras el incremento de miR-1. Esto provoca la activación de FoxO1, el cual se desfosforila y es desplazado hacia el núcleo. En el núcleo, FoxO1 beneficia la expresión de ARNm de las ligasas de ubiquitina E3. Estas ligasas potencian la degradación proteica proteosomal, disminuyendo así la masa muscular y originando un fenómeno conocido como sarcopenia (Tencio et al., 2017) (Figura 22).

El gen encargado de la síntesis de miostatina se encuentra ubicado en el cromosoma 2. La activación de dicho gen se ve incrementada tras el aumento en las concentraciones de glucosa y palmitato, lo que origina cascadas intracelulares que interrumpen la vía de señalización encargada de regular el metabolismo glucosídico controlado por la insulina (Tencio et al., 2017).

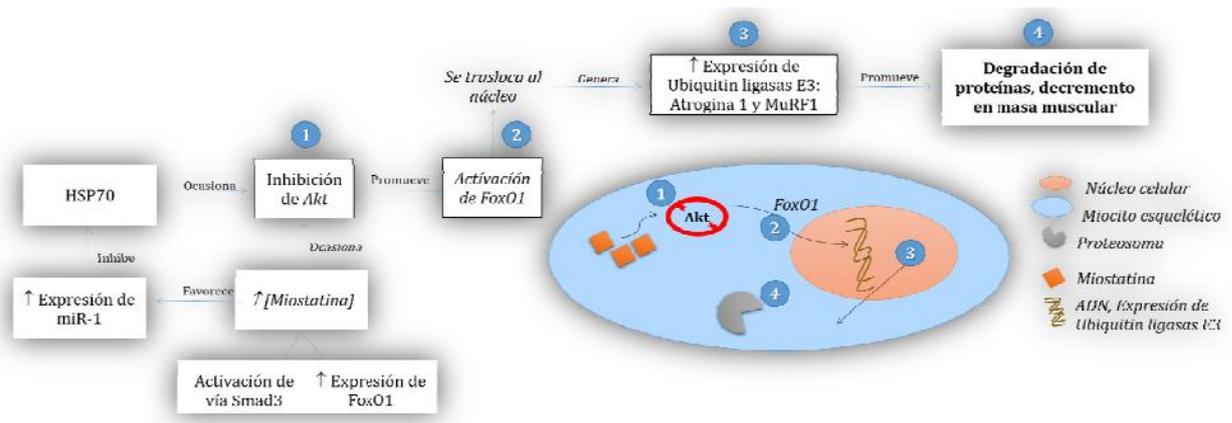


Figura 22. Vía de señalización y acciones de la miostatina (Tencio et al., 2017).

Con respecto al ejercicio, se ha observado una disminución de los niveles musculares y plasmáticos de miostatina en un ejercicio de tipo aeróbico (Hittel et al., 2010). Además, se ha analizado la posible relación que posee la miostatina con marcadores inflamatorios, tales como TNF- α , IL-1 β e IL-6. Este hecho ha determinado su posible implicación en procesos energéticos, demostrable asimismo por su papel regulatorio en las respuestas catabólicas y anabólicas. Sin embargo, son requeridas más investigaciones para exponer estos hallazgos (Śliwicka et al., 2017).

Se han investigado posibles inhibidores de la miostatina con el objetivo de promover el crecimiento muscular. Entre ellos destaca la folistatina, la cual es capaz de unirse e inhibir la actividad de miembros de la familia TGF- β , bloqueando por tanto la ruta de señalización de esta mioquina (Lee and Mcpherron, 2001).

Por otra parte se ha relacionado a la miostatina con la obesidad. La disminución de esta mioquina potencia un aumento en la masa muscular, que conduce a un mayor gasto energético, aumento en la captación de lípidos y a un metabolismo más activo, lo cual supone una disminución del tejido adiposo (Buehring and Binkley, 2013).

Además, se ha encontrado el receptor ActRIIB en las células del hueso encargadas de sintetizar la matriz ósea que reciben el nombre de osteoblastos, por lo que también está asociada a la aparición de osteoporosis. De hecho, se ha justificado un incremento en la masa ósea tras la inhibición de la unión entre la miostatina y este receptor (Buehring and Binkley, 2013).

Otro factor que se debe tener en cuenta es el hecho de que se ha vinculado la miostatina al desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La expresión de la misma se

ha asociado de manera directa con la aparición de EPOC, incluso se ha observado un aumento de su síntesis en pacientes que padecen esta enfermedad (Sharma et al., 2015).

En general, la expresión de miostatina se ve incrementada en enfermedades metabólicas y resulta de interés disminuir el nivel de la misma para que no se manifiesten dichas patologías. La actividad física reduce los niveles de miostatina y constituye por tanto, una vía para el tratamiento de estas enfermedades. A pesar de ello, son necesarios más estudios concluyentes que confirmen estos hallazgos.

4.6 OTRAS MIOQUINAS

Descritas recientemente son las que se presentan a continuación:

4.6.1 Decorina

Es una glucoproteína de pequeño tamaño rica en leucina liberada por el músculo esquelético. Su concentración plasmática aumenta tras la actividad física, especialmente tras un ejercicio físico de tipo crónico. Actúa como antagonista de la miostatina (Manole et al., 2018) y es la encargada de reestructurar el músculo durante la hipertrofia, ya que aumenta la expresión de genes involucrados en las vías de crecimiento muscular esquelético (Kanzleiter et al., 2014).

4.6.2 Factor de crecimiento fibroblástico 21 (Fibroblast Growth Factor 21, FGF 21)

Está presente en varios tejidos y su función está relacionada con el desarrollo y el metabolismo. También ha sido descrito como mioquina, participando en la captación de glucosa por parte del músculo esquelético (Manole et al., 2018). Es inducido por el estrés y en ciertas deficiencias respiratorias, su nivel se ve incrementado de manera compensatoria provocando una mejora de la actividad mitocondrial de la célula muscular esquelética (Ji et al., 2015).

5. CONCLUSIONES

Las mioquinas son el vínculo que permite comprender la relación de la actividad física con el músculo esquelético, los cambios metabólicos y las adaptaciones que generalmente surgen en órganos y tejidos con el ejercicio. Algunas mioquinas desempeñan una labor fundamental en la fisiopatología de distintas enfermedades, especialmente aquellas que poseen un factor de resistencia a la insulina.

Es necesario obtener mayor información sobre la relación entre los tipos de fibras y las mioquinas, para poder aclarar la unión que existe entre la función y el desarrollo muscular. Además, se requieren más estudios sobre los cambios impulsados en las mioquinas por las diferentes modalidades de ejercicio, ya sea continuo o en intervalos, así como sobre las diferencias fisiológicas observables entre grupos musculares de diversas partes del cuerpo.

En conclusión, el músculo es contemplado como un tejido más complejo gracias a su función endocrina y el mayor entendimiento de su funcionalidad nos permitirá el desarrollo de futuras medidas preventivas y eficientes, e igualmente herramientas para la evaluación y el control de las estrategias realizadas en pacientes con enfermedades metabólicas. Este hecho ha supuesto un cambio de enfoque en estas patologías, no solo hacia al tejido adiposo sino otro orientado hacia el músculo esquelético.

En la tabla 1 se presenta un resumen con los posibles beneficios de cada mioquina.

MIOQUINA	BENEFICIOS
IL-6	Tratamiento de la obesidad, control de la ingesta y efecto antiinflamatorio.
IRISINA	Tratamiento de obesidad y diabetes, neurogénesis, efecto supresor contra el cáncer y tratamiento del Alzheimer.
APELINA	Regula alimentación y digestión, control de la ingesta, hipotensión y vasodilatación, neuroprotector. Son necesarios más estudios.
MUSCLINA	Mejora capacidad aeróbica y biogénesis mitocondrial. Poca información, aún por aclarar beneficio/riesgo.
MIOSTATINA	Se inhibe para tratar sarcopenia, obesidad, osteoporosis y EPOC. Son necesarios más estudios.
DECORINA	Aumenta el crecimiento muscular esquelético.
FGF-21	Mejora la actividad mitocondrial de la célula muscular esquelética.

Tabla 1. Posibles efectos beneficiosos de cada mioquina (Zumárraga, 2019).

6. BIBLIOGRAFÍA

- Ahima RS, Park H. Review Article Connecting Myokines and Metabolism. *Endocrinol Metab.* 2015; 30: 235-245.
- Akerstrom TCA, Krogh-Madsen R, Petersen AMW, Pedersen BK. Glucose ingestion during endurance training in men attenuates expression of myokine receptor. *Exp Physiol.* 2009; 94: 1124-1131.
- Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Cakmak T, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides.* 2014; 61: 130-136.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012; 481: 463-468.
- Buehring B, Binkley N. Myostatin - The holy grail for muscle, bone, and fat? *Curr Osteoporos Rep.* 2013; 11: 407-414.
- Calabrese EJ, Mattson MP. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? *Npj Aging Mech Dis.* 2017; 3: 1-8.
- Carpéné C, Dray C, Attané C, Valet P, Portillo M.P, Churrua I, et al. Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *J.Physiol.Biochem.* 2007; 63 (4): 359-374.
- Castro-Valencia LA, Peña M, Valbuena L, Sánchez Y, Aristizábal JC, Narvaez-Sanchez R, et al. Efecto de una sesión de ejercicio intermitente de alta intensidad sobre las concentraciones de musculina circulante en adultos con síndrome metabólico y resistencia a la insulina. *Iatreia Revista Médica Universidad de Antioquia.* 2018; 31(1): S-39.
- Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Valet P, Masri B. Apelin receptors: From signaling to antidiabetic strategy. *Eur J Pharmacol.* 2015; 763: 149-159.
- Chen WJ, Liu Y, Sui Y Bin, Yang HT, Chang JR, Tang CS, et al. Positive association between musclin and insulin resistance in obesity: Evidence of a human study and an animal experiment. *Nutr Metab.* 2017; 14: 1-12.
- Daskalopoulou SS, Cooke AB, Mantzoros CS, Gomez Y-H, Mutter AF, Filippaios A, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171: 343-352.
- Duzova H. Skeletal Muscle, Myokines and Health. *Med Sci | Int Med J.* 2012; 1(3): 211-231.
- Fox J, Rioux BV, Goulet EDB, Johanssen NM, Swift DL, Bouchard DR, et al. Effect of an acute exercise bout on immediate post-exercise irisin concentration in adults: a meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports.* 2017; 28(1): 16-28.

- Fu ZZ, Peng Y, Cao LY, Chen YS, Li K, Fu BH. Correlations Between Serum IL-6 Levels and Radiation Pneumonitis in Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Lab Anal.* 2016; 30: 145-154.
- Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer.* 2014; 136: E197-E202.
- Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A Review on the Role of Irisin in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pharmacopuncture.* 2017; 20(4): 235-242.
- Gouveia MC, Vella JP, Cafeo FR, Affonso Fonseca FL, Bacci MR. Association between irisin and major chronic diseases: A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20: 4072-4077.
- Hashimoto T, Kihara M, Imai N, Yoshida SI, Shimoyamada H, Yasuzaki H, et al. Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *Am J Pathol.* 2007; 171(5): 1705-1712.
- Hittel DS, Axelson M, Sarna N, Shearer J, Huffman KM, Kraus WE. Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42(11): 2023-2029.
- Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11): E2154-E2161.
- Jang SH, Paik IY, Ryu JH, Lee TH, Kim DE. Effects of aerobic and resistance exercises on circulating apelin-12 and apelin-36 concentrations in obese middle-aged women: A randomized controlled trial. *BMC Womens Health.* 2019; 19: 1-8.
- Ji K, Zheng J, Lv J, Xu J, Ji X, Luo YB, et al. Skeletal muscle increases FGF21 expression in mitochondrial disorders to compensate for energy metabolic insufficiency by activating the mTOR-YY1-PGC1 α pathway. *Free Radic Biol Med.* 2015; 84: 161-170.
- Kanzleiter T, Rath M, Görgens SW, Jensen J, Tangen DS, Kolnes AJ, et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 450: 1089-1094.
- Kim OY, Song J. The Role of Irisin in Alzheimer's Disease. *J.Clin.Med.* 2018; 407(7): 1-13.
- Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther.* 2005; 107: 198-211.
- Leal LG, Lopes MA, Batista ML. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: A review of current knowledge and the implications for health and

metabolic diseases. *Front Physiol.* 2018; 9: 1-17.

- Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27(4): 190-194.
- Lee S, Mcpherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Nat Acad Sci.* 2001; 98(16): 2-7.
- León, H. H., Melo, C. E., & Ramírez JF. Role of the myokines production through the exercise. *J Sport Heal Res.* 2014; 4(2): 157-166.
- Li YX, Cheng KC, Asakawa A, Kato I, Sato Y, Amitani H, et al. Role of Musclin in the Pathogenesis of Hypertension in Rat. *PLoS One.* 2013; 8: 1-9.
- Lin J-W, Tsai C-C, Chen L-J, Niu H-S, Chang CK, Niu C-S. Characterization of Musclin as a New Target for Treatment of Hypertension. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 1-7.
- Manole E, Ceafalan LC, Popescu BO, Dumitru C, Bastian AE. Myokines as Possible Therapeutic Targets in Cancer Cachexia. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 8260742.
- Matsuo T, Shimose S, Kubo T, Fujimori J, Yasunaga Y, Sugita T, et al. Correlation between p38 mitogen-activated protein kinase and human telomerase reverse transcriptase in sarcomas. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012; 31: 5.
- Mazur-Bialy AI, Oplawski M, Wypasek E, Zarawski M. Irisin-A newly discovered adipomiokine-Impairs growth and progression of breast cancer MDA-MB-231 cell line. *Cytokine.* 2015; 76: 107.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Anatomía con orientación clínica.* 6ª ed. Philadelphia: Editorial the Point; 2010.
- Moreno-Aliaga MJ, Lorente-Cebrián S, Pérez-Echarri N, Hernández JAM. Visfatina, apelina y nuevas moléculas del síndrome metabólico. *Rev Esp Obes.* 2008; 6(4): 205-214.
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(4): 769-778.
- Nishizawa H, Matsuda M, Yamada Y, Kawai K, Suzuki E, Makishima M, et al. Musclin, a Novel Skeletal Muscle-derived Secretory Factor. *J Biol Chem.* 2004; 279(19): 19391-19395.
- Olson TR. *A.d.a.m: Atlas de Anatomía Humana.* 1ª ed. Barcelona: Editorial Masson-Williams & Wilkins; 1997.
- Organización Mundial de la Salud. *Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Physical Activity.* 2019 [en línea]. [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/>

- Panati K, Suneetha Y, Narala VR. Irisin/FNDC5 - An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20: 689-697.
- Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12): 4899-4907.
- Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol.* 2011; 214: 337-346.
- Pedersen BK, Akerström TCA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol.* 2007; 103: 1093-1098.
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008; 88: 1379-1406.
- Pimenta NM, Santa-Clara H, Sardinha LB, Fernhall B. Body fat responses to a 1-year combined exercise training program in male coronary artery disease patients. *Obesity.* 2013; 21(4): 723-730.
- Pollen AA, Kriegstein AR. Primate Neurons Flex Their Musclin. *Neuron.* 2016; 92: 681-683.
- Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLoS One.* 2013; 8: e60563.
- Santos M. JL, Almada F. C, Smalley M. S. Interleuquina-6 en la regulación de la ingesta energética post-ejercicio físico. *Rev Chil Nutr.* 2013; 40(2): 174-180.
- Schnyder S, Handschin C. Europe PMC Funders Group Skeletal muscle as an endocrine organ : PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone.* 2015; 80: 115-125.
- Sharma M, McFarlane C, Kambadur R, Kukreti H, Bonala S, Srinivasan S. Myostatin: Expanding horizons. *IUBMB Life.* 2015; 67(8): 589-600.
- Silverthorn DU, Johnson BR, Ober WC, Garrison CW, Silverhorn AC. *Fisiología Humana: un enfoque integrado.* 6ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- Śliwicka E, Cisoń T, Kasprzak Z, Nowak A, Pilaczyńska-Szcześniak Ł. Serum irisin and myostatin levels after 2 weeks of high-altitude climbing. *PLoS One.* 2017; 12: 1-12.
- Subbotina E, Sierra A, Zhu Z, Gao Z, Koganti SRK, Reyes S, et al. Musclin is an activity-stimulated myokine that enhances physical endurance. *Proc Natl Acad Sci.* 2015; 112(52): 16042-16047.
- Suh SY, Choi YS, Yeom CH, Kwak SM, Yoon HM, Kim DG, et al. Interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha predicts survival in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2013; 21: 3071-3077.
- Tencio JA, Alpízar D, Camacho S, Muñoz JP, Morales G. Mioquinas: mediadoras de los efectos del ejercicio físico en la salud. *Revista médica Universidad de Costa Rica.* 2017;

10(2): 32-43.

- Thibodeau GA, Patton KT. Estructura y función del Cuerpo humano. 13ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008.
- Tortora GJ, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. 13ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2013.
- Trujillo G LM, García L D, von Oetinger G A. Actualizaciones Sobre “Irisina” La Nueva Mioquina. Rev Chil Nutr. 2016; 43(3): 12-12.
- Wang G, Anini Y, Wei W, Qi X, O’Carroll AM, Mochizuki T, et al. Apelin, a New Enteric Peptide: Localization in the Gastrointestinal Tract, Ontogeny, and Stimulation of Gastric Cell Proliferation and of Cholecystokinin Secretion. Endocrinology. 2004; 145(3): 1342-1348.
- Wang R, Li JJ, Diao S, Kwak Y-D, Liu L, Zhi L, et al. Metabolic Stress Modulates Alzheimer’s β -Secretase Gene Transcription via SIRT1-PPAR γ -PGC-1 in Neurons. Cell Metab. 2013; 17: 685-694.
- Yu J, Zheng J, Liu XF, Feng ZL, Zhang XP, Cao LL, et al. Exercise improved lipid metabolism and insulin sensitivity in rats fed a high-fat diet by regulating glucose transporter 4 (GLUT4) and musclin expression. Brazilian J Med Biol Res. 2016; 49(5): 1-6.
- Zhang Z-Z, Wang W, Jin H-Y, Chen X, Chen Y-W, Xu Y-L, et al. Apelin Is a Negative Regulator of Angiotensin II-Mediated Adverse Myocardial Remodeling and Dysfunction. Hypertension. 2017; 70: 1165-1175.
- Żółkiewicz J, Stochmal A, Rudnicka L. The role of adipokines in systemic sclerosis: a missing link? Arch Dermatol Res. 2019; 0: 0.
- Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martínez AMJA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. Nutr Hosp. 2007; 22(5): 511-527.

NOTA: la cita (Zumárraga, 2019) en las figuras 10, 15 y 17 y la tabla 1 indican fuente de elaboración por el propio autor de este trabajo.