



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
MAESTRÍA EN SALUD INTEGRAL Y MOVIMIENTO HUMANO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE CIENCIAS DEL MOVIMIENTO HUMANO Y CALIDAD DE VIDA**

**EFECTOS AGUDOS Y CRÓNICOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA  
LIBERACIÓN DE MIOQUINAS: REVISIÓN DE SOMBRILLA Y  
META-ANÁLISIS**

**Tesis sometida a la consideración del Tribunal Examinador de Tesis de Posgrado en  
Salud Integral y Movimiento Humano con mención en Salud, para optar por el título  
de Magister Scientiae**

**Guillermo Ureña Murillo**

Campus Presbítero Benjamín Núñez, Lagunilla, Heredia

2024

**EFECTOS AGUDOS Y CRÓNICOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA  
LIBERACIÓN DE MIOQUINAS: REVISIÓN DE SOMBRILLA Y  
META-ANÁLISIS**

**GUILLERMO UREÑA MURILLO**

Tesis sometida a la consideración del Tribunal Examinador de Tesis de Posgrado en Salud  
Integral y Movimiento Humano, para optar por el título de Magister Scientiae.

## MIEMBROS DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

---

[Dr. Randall Gutiérrez Vargas / Dr. Luis A. Miranda Calderón / Dr. José Vega Baudrit /Dr.  
Jorge Herrera Murillo/Dra. Damaris Castro García/Dr.  
Steve Monge Poltronieri]  
Representante del Consejo Central de Posgrado

---

Dra. Irina Anchia Umaña  
Coordinadora de la Maestría en Salud Integral y Movimiento Humano

---

Dr. Gerardo Araya Vargas  
Tutor

---

Dr. Jorge Salas Cabrera  
Asesor

---

Dr. Daniel Rojas Valverde  
Asesor

---

Guillermo Ureña Murillo  
Sustentante

Tesis sometida a la consideración del Tribunal Examinador de Tesis en Posgrado en Salud Integral y Movimiento Humano con mención en Salud, para optar por el título de Magister Scientiae. Cumple con los requisitos establecidos por el Sistema de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional.

Heredia, Costa Rica

## Resumen

**Resumen:** La práctica regular de actividad física es fundamental debido a sus efectos beneficiosos para la salud. El sistema muscular activo produce sustancias denominadas mioquinas, las cuales están estrechamente relacionadas con reacciones positivas para la salud. Comprender los mecanismos de liberación de estas mioquinas durante la actividad física y sus efectos crónicos es esencial para el uso del ejercicio físico como herramienta preventiva o terapéutica. **Propósito:** El objetivo de esta investigación es examinar de manera meta-analítica la evidencia científica sobre los efectos agudos y crónicos del ejercicio en la liberación de mioquinas. **Metodología:** Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed y SPORTDiscus, identificando 563 estudios potenciales. Tras aplicar varios filtros, se seleccionaron 20 estudios para el meta-análisis. **Resultados:** Los hallazgos revelan un aumento significativo en los niveles de irisina (TE ajustado: 0.39) después del ejercicio agudo, mientras que los resultados relacionados con la interleucina-6 (IL-6) no son concluyentes. No se observaron efectos crónicos significativos del ejercicio sobre las mioquinas estudiadas. Una revisión sombrilla (25 revisiones sin meta-análisis y 4 meta-análisis) destaca que el ejercicio físico presenta efectos beneficiosos significativos sobre la salud general y metabólica, principalmente mediado por mioquinas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), IL-6 e irisina. En particular, el ejercicio mejora la función cognitiva y tiene efectos antiinflamatorios y metabólicos, lo que contribuye a la prevención de enfermedades neurodegenerativas. **Conclusión general:** Los resultados sugieren que factores como el tipo de ejercicio, el sexo y la condición de salud inicial pueden influir en los efectos observados. En el meta-análisis se sistematizaron varias mioquinas, incluidas IL-7, IL-18, Osteonectina y Oncostatin M (OSM), sin encontrar un efecto estadísticamente significativo. Aunque los efectos agudos del ejercicio son útiles para diseñar programas con beneficios inmediatos, no necesariamente se traducen en cambios crónicos sostenidos. **Recomendaciones generales:** Es necesaria más investigación para abordar las limitaciones actuales y confirmar los efectos a largo plazo del ejercicio en la liberación de mioquinas.

## Abstract

Regular physical activity is essential due to its beneficial effects on health. The active muscular system produces substances known as myokines, which are closely related to positive health responses. Understanding the mechanisms of myokine release during physical activity and their chronic effects is crucial for using physical exercise as a preventive or therapeutic tool. **Purpose:** The aim of this research is to meta-analytically examine scientific evidence on the acute and chronic effects of exercise on myokine release. **Methodology:** An exhaustive search was conducted in the PubMed and SPORTDiscus databases, identifying 563 potential studies. After applying several filters, 20 studies were selected for meta-analysis. **Results:** The findings reveal a significant increase in irisin levels (adjusted effect size: 0.39) following acute exercise, while the results related to interleukin-6 (IL-6) are inconclusive. No significant chronic effects of exercise were observed on the myokines studied. An umbrella review (25 reviews without meta-analysis and 4 meta-analyses) highlights that physical exercise has significant beneficial effects on overall and metabolic health, mainly mediated by myokines such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), IL-6, and irisin. Specifically, exercise improves cognitive function and has anti-inflammatory and metabolic effects, contributing to the prevention of neurodegenerative diseases. **General Conclusion:** The results suggest that factors such as the type of exercise, sex, and initial health condition may influence the observed effects. The meta-analysis systematized several myokines, including IL-7, IL-18, Osteonectin, and Oncostatin M (OSM), without detecting a statistically significant effect. Although the acute effects of exercise are useful for designing programs with immediate benefits, they do not necessarily translate into sustained chronic changes. **General Recommendations:** Further research is needed to address current limitations and confirm the long-term effects of exercise on myokine release.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres, Delma Murillo y Romell Ureña, por ser mi constante fuente de motivación y enseñarme a nunca rendirme. A mis hermanas, Ivania, Silvia y Carolina Ureña, por su apoyo incondicional y por inspirarme a alcanzar nuevas metas cada día.

A todo el personal docente y administrativo de la Maestría en Salud Integral y Movimiento Humano de la Universidad Nacional, quienes han sido parte fundamental en la formación de un profesional apasionado, con el deseo de generar un impacto positivo en las personas que lo rodean a través del movimiento humano.

A mi tutor, el profesor Dr. Gerardo Araya Vargas, a quien siempre he considerado un padre académico desde el inicio de mi carrera. ¡Le tengo una gran admiración!

A mis asesores, el Dr. Jorge Salas Cabrera y el Dr. Daniel Rojas Valverde, por su apoyo y colaboración en la culminación de este documento. Gracias por ser excelentes profesionales y un gran ejemplo a seguir.

## **DEDICATORIA**

A mi tía, María Eugenia Murillo, por ser mi mayor motivadora y el mejor apoyo durante este proceso de estudio.

## Índice

<b>Capítulo I. Introducción</b>	1
1. Planteamiento y delimitación del problema	1
2. Justificación	1
3. Objetivos	5
3.1 Objetivo general	5
3.2 Objetivos específicos	5
4. Hipótesis	5
<b>Capítulo II. Marco conceptual</b>	6
<b>Capítulo III. Metodología</b>	10
1. Tipo de estudio	10
2. Fuentes de información	10
3. Criterios de selección y calidad de los estudios	10
4. Proceso de búsqueda de estudios	11
5. Proceso de colecta de datos	11
6. Lectura digital de gráficas	12
7. Variables por estudiar	13
8. Cálculo de tamaños de efecto	14
9. Fórmulas para meta-análisis intra grupos	15
10. Fórmulas para meta-análisis entre grupos	16
11. Procesos de evaluación del riesgo de sesgo en los resultados	17
12. Procesos de análisis adicionales	18
13. Pruebas de seguimiento de variables moderadoras	18
<b>Capítulo IV. Resultados</b>	20
A. Características metodológicas y los resultados de los metaanálisis	20
<b>Capítulo V. Discusión</b>	68
<b>Capítulo VI. Conclusiones</b>	74

**Capítulo VII. Recomendaciones**

76

**Referencias**

77

## Índice de tablas

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
Tabla 1 Estudios meta-analíticos sobre los efectos de la actividad física en los niveles de mioquinas.	3
Tabla 2 Posibles efectos beneficios de algunas de las mioquinas.	4
Tabla 3 Resumen de revisiones sistemáticas sin meta-análisis incluidas en la revisión sombrilla.	20
Tabla 4 Resumen de estudios sobre efectos del ejercicio en liberación de mioquinas realizados con modelos animales.	29
Tabla 5 Resumen de meta-análisis incluidos en la revisión sombrilla.	31
Tabla 6 Evaluación de calidad de los meta-análisis mediante AMSTAR-2.	34
Tabla 7 Resumen de los estudios incluidos en los análisis meta-analíticos sobre efectos agudo y crónico del ejercicio en liberación de mioquinas.	38
Tabla 8 Evaluación de calidad de los estudios incluidos en los análisis meta-analíticos mediante PEDro.	44

Tabla 9	47
Resumen de meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto agudo del ejercicio sobre liberación de mioquinas en plasma sanguíneo.	
Tabla 10	47
Resumen de análisis meta-analítico intra grupos (pre vs. post test). Efecto crónico del ejercicio sobre liberación de mioquinas en plasma sanguíneo.	
Tabla 11	54
Metaregresión. Seguimiento de variables moderadoras. Efecto agudo del ejercicio sobre liberación de mioquinas en plasma sanguíneo.	

## Índice de figuras

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
Figura 1 Flujograma del proceso de selección de artículos.	12
Figura 2 Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.	48
Figura 3 Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto agudo del ejercicio sobre IL6.	48
Figura 4 Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto agudo del ejercicio sobre IL15.	49
Figura 5 Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto agudo del ejercicio sobre osteonectina.	49
Figura 6 Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto agudo del ejercicio sobre OSM.	50
Figura 7 Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto agudo del ejercicio sobre IL18.	50

Figura 8	51
Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto agudo del ejercicio sobre IL17.	
Figura 9	51
Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto agudo del ejercicio sobre IL7.	
Figura 10	53
Gráficos de embudo. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efectos agudo y crónico del ejercicio sobre liberación de mioquinas.	
Figura 11	54
Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto agudo del ejercicio sobre IL6. Variable moderadora “edad”.	
Figura 12	55
Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto agudo del ejercicio sobre IL15. Variable moderadora “edad”.	
Figura 13	56
Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina. Variable moderadora “edad”.	
Figura 14	56
Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL6.	

Variable moderadora “tipo de ejercicio”.

Figura 15 57

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL6.

Variable moderadora “sexo”.

Figura 16 57

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL6.

Variable moderadora “condición de salud”.

Figura 17 58

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL6.

Variable moderadora “nivel de actividad física”.

Figura 18 59

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL15.

Variable moderadora “tipo de ejercicio”.

Figura 19 59

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL15.

Variable moderadora “sexo”.

Figura 20 60

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL15.

Variable moderadora “condición de salud”.

Figura 21	60
Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL15.	
Variable moderadora “nivel de actividad física”.	
Figura 22	61
Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.	
Variable moderadora “tipo de ejercicio”.	
Figura 23	62
Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.	
Variable moderadora “sexo”.	
Figura 24	62
Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.	
Variable moderadora “condición de salud”.	
Figura 25	63
Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.	
Variable moderadora “nivel de actividad física”.	
Figura 26	65
Gráfico de embudo de significancia. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.	

Figura 27	66
Gráfico de embudo de significancia. Efecto agudo del ejercicio sobre IL-6.	
Figura 28	67
Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto crónico del ejercicio sobre irisina.	

## **DESCRIPTORES**

Actividad física, mioquinas, ejercicio físico, hormonas, meta-análisis, revisión sistemática, revisión sombrilla.

# Capítulo I

## INTRODUCCIÓN

### 1. Planteamiento y delimitación del problema

Tradicionalmente, los músculos se han considerado un tejido dedicado exclusivamente al movimiento, gracias a su acción contráctil en conjunto con el sistema de locomoción (huesos y articulaciones). Sin embargo, en los últimos años se ha reconocido que el sistema muscular en movimiento (no hipocinético) también actúa como un órgano productor de sustancias denominadas mioquinas. Aunque otros órganos del cuerpo humano también liberan hormonas, el sistema muscular recibe especial atención debido a su gran tamaño y relevancia.

En la literatura científica, aún no existe consenso sobre los efectos de la actividad física en los niveles circulantes de mioquinas en el cuerpo.

¿Cuál es el efecto agudo y crónico de la actividad física sobre la liberación de las mioquinas?

### 2. Justificación

Las mioquinas son proteínas de bajo peso molecular que se liberan por los miocitos (células musculares) a partir de la contracción, Tencio et al. (2016), las describe como sustancias mediadoras entre el ejercicio y la salud.

Los primeros estudios sobre mioquinas utilizaron el ejercicio como una herramienta para investigar el sistema inmunológico. Uno de estos trabajos, realizado en 1993, introdujo el concepto de "ejercicio inmunológico" con el objetivo de analizar cómo el ejercicio puede provocar cambios en el sistema inmune. A partir de esta investigación, se reconoció a la interleucina-6 (IL-6) como el primer "factor del ejercicio". En estas etapas iniciales, el enfoque estaba más dirigido a identificar la presencia de IL-6 en células inmunológicas, como lo muestran los estudios de Pedersen (2009) y Banitalebi et al. (2018).

Según Kanzleiter et al. (2014), se han identificado más de 500 mioquinas en la actualidad. Es importante aclarar que un "factor de ejercicio" es un producto muscular que se libera en el plasma sanguíneo en respuesta a la actividad física, el cual suele ser una proteína, aunque

también puede incluir metabolitos. No todas las mioquinas son factores de ejercicio, ya que algunas se liberan por los músculos sin estar directamente relacionadas con la contracción.

Las mioquinas humanas consideradas factores de ejercicio incluyen la IL-6, SPARC, CCL2, CX3CL1 y ANGPTL4 (Catoire y Kersten, 2015). Por otro lado, Pedersen et al. (2012) destacan la LIF, además de la IL-6, IL-7, BDNF, IGF-1, FGF-2, FSTL-1 e irisina, por sus efectos beneficiosos sobre la salud.

Para Klarlund (2019), las células musculares tienen una alta capacidad metabólica y durante la contracción muscular, pueden comunicarse con otros órganos del cuerpo mediante la liberación de mioquinas. Estas moléculas cumplen funciones autocrinas, paracrinas o endocrinas (Tencio et al., 2016).

Una de las mioquinas descubierta más recientemente es la irisina que ha demostrado ser de importancia para el ser humano a nivel bioquímico por su capacidad para convertir la grasa blanquecina en grasa café, teniendo un efecto importante sobre la salud metabólica (Li et al., 2021).

Es esencial considerar el papel de las mioquinas, específicamente la irisina, en la mediación de los efectos del ejercicio sobre diversas funciones fisiológicas. Bernardes-Ribeiro et al. (2024) han destacado que la irisina actúa como mediadora en los ajustes cardiorrespiratorios, metabólicos y térmicos durante la activación del quimiorreflejo central y periférico. Este hallazgo es crucial, ya que demuestra que la irisina no solo influye en la adaptación metabólica al ejercicio, sino que también regula la respuesta fisiológica a diferentes estímulos. La evidencia sugiere que la irisina tiene mecanismos clave que, a través del ejercicio, inducen cambios beneficiosos en los sistemas cardiorrespiratorio y metabólico. Comprender este papel en la conexión entre la actividad física y las mejoras en la salud sistémica es fundamental para desarrollar intervenciones terapéuticas efectivas.

A continuación, se presentan tres meta-análisis previos sobre los efectos del ejercicio en la liberación de las mioquinas irisina e interleucina-6. Como muestra la tabla, existen diferencias en los resultados y en los tipos de intervención utilizados en los meta-análisis. Por ejemplo, el meta-análisis de Qiu et al. (2015) sugiere que el ejercicio crónico reduce los niveles de irisina, mientras que el estudio de Fox et al. (2017) indica una tendencia hacia un

aumento significativo de la irisina con el ejercicio agudo. Además, el meta-análisis de Mikó et al. (2018) menciona que persiste la controversia, ya que no se obtuvieron los resultados esperados.

**Tabla 1**

*Estudios meta-analíticos sobre los efectos de la actividad física en los niveles de mioquinas*

Metaanálisis	Autores / Año	Mioquina	Intervención	Resultados
Chronic Exercise Training and Circulating Irisin in Adults: A Meta-Analysis	Qiu <i>et al.</i> 2015	Irisina	Entrenamiento de fuerza	El ejercicio crónico puede disminuir significativamente los niveles de irisina según los estudios aleatorios, mientras que la evidencia es inconclusa según los no aleatorios
Effect of an acute exercise bout on immediate post-exercise irisin concentration in adults: A meta-analysis	Fox <i>et al.</i> 2018	Irisina	Entrenamiento de Fuerza	Los hallazgos de esta revisión sistemática y metaanálisis sugieren una tendencia a un aumento de irisina después de un programa de entrenamiento de resistencia
Gender difference in the effects of interleukin-6 on grip strength – a systematic review and meta-analysis	Mikó <i>et al.</i> 2018	IL-6	Fuerza de agarre	Contrariamente a lo esperado, los hombres con mejor musculatura tienen más IL-6 en plasma que las mujeres de edad similar con peor condición muscular

En el caso de la IL-6, existe cierta controversia, ya que algunos estudios indican que se libera durante la contracción muscular y tiene una gran capacidad para inhibir las citocinas proinflamatorias. Sin embargo, también se considera un marcador del estado inflamatorio, además de ser un predictor de discapacidad por sarcopenia o mortalidad temprana. Otras evidencias científicas han encontrado una correlación negativa entre la presencia de IL-6 en sangre y la masa muscular funcional. Aunque en algunos estudios se presenta como un biomarcador confiable, en otros no se ha logrado confirmar su efectividad (Mikó et al., 2018).

En cuanto a la irisina, la evidencia también es inconclusa. Mientras que los estudios aleatorios demuestran que el ejercicio conduce a la liberación de esta mioquina en sangre, los estudios no aleatorios muestran resultados diferentes (Qiu et al., 2015).

## Tabla 2

### *Posibles efectos beneficios de algunas de las mioquinas*

<b>Beneficio</b>	<b>Mioquina</b>
Tratamiento de la obesidad, control de la ingesta y efecto antiinflamatorio	IL-6
Tratamiento de la obesidad y diabetes, neurogénesis, efecto supresor contra el cáncer y tratamiento del Alzheimer.	Irisina
Regula alimentación y digestión, control de la ingesta, hipotensión y vasodilatación, neuroprotector.	Apelina
Mejora capacidad aeróbica y biogénesis mitocondrial.	Musclina
Se inhibe para tratar sarcopenia, obesidad, osteoporosis y EPOC.	Miostatina
Aumenta el crecimiento musculoesquelético	Decorina
Mejora la actividad mitocondrial de la célula muscular esquelética.	FGF-21

Nota: Tomado de Zumárraga (2019)

La respuesta dinámica de la musclina al ejercicio aeróbico, así como su interacción con péptidos y receptores C, proporciona una comprensión fundamental de los mecanismos biológicos que subyacen al impacto del ejercicio en la salud metabólica. Nam et al. (2024) demuestran que la musclina responde de manera significativa al ejercicio aeróbico, lo que sugiere que esta mioquina podría desempeñar un papel crucial en la regulación de la homeostasis energética y la función cardiovascular. Este estudio es especialmente relevante, ya que aborda la interacción entre la musclina y otros componentes críticos del sistema endocrino, lo que podría abrir nuevas vías para intervenciones terapéuticas dirigidas a mejorar la salud metabólica y cardiovascular en poblaciones tanto activas como sedentarias.

Además, un estudio reciente ha identificado a la musculina como un factor clave para el acondicionamiento cardíaco. Los resultados de este estudio indican que la musculina desempeña un papel esencial en la mejora de la función cardíaca en respuesta al ejercicio, destacando su importancia para la salud cardiovascular (Harris et al., 2023).

Dada la amplia evidencia científica disponible, es necesario llevar a cabo una revisión sistemática para alcanzar un consenso, así como un estudio meta-analítico utilizando las mejores evidencias disponibles sobre los efectos del ejercicio crónico y agudo en los niveles circulantes de mioquinas.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo General**

- Revisar sistemáticamente las evidencias disponibles relacionadas con los efectos agudos y crónicos del ejercicio sobre la liberación de mioquinas.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Revisar sistemáticamente las revisiones sistemáticas disponibles sobre el tema.
- Determinar el tamaño de efecto global agudo del ejercicio sobre los niveles circulantes de mioquinas.
- Calcular el tamaño de efecto global crónico del ejercicio sobre los niveles circulantes de mioquinas.
- Analizar el efecto de posibles variables moderadoras en los resultados.
- Examinar la homogeneidad de los tamaños de efecto y el sesgo de publicación de los resultados.

### **4. Hipótesis nula**

- El tamaño de efecto global agudo del ejercicio sobre los niveles de mioquinas es igual a cero.
- El tamaño de efecto global crónico del ejercicio sobre los niveles de mioquinas es igual a cero.

## Capítulo II

### MARCO CONCEPTUAL

#### **Tejido musculoesquelético**

El cuerpo humano está compuesto por más de 600 músculos, que representan el 40% de la masa corporal total y son un indicador del estado nutricional de las proteínas. Además, los músculos participan en el 30-40% del gasto metabólico basal de un adulto. El tejido muscular es la unidad funcional del sistema locomotor, formado por una neurona motora y un grupo de fibras musculares. Cada músculo puede tener desde decenas hasta cientos de unidades motoras, cuyo reclutamiento permite al músculo responder de manera óptima a las necesidades funcionales del movimiento (Frontera y Ochala, 2015).

#### **El músculo como órgano endocrino**

El tejido muscular no se limita a sostener y mover el esqueleto; también produce pequeñas proteínas que ingresan al torrente sanguíneo e interactúan con otros órganos del cuerpo, ayudando a activar procesos metabólicos, antiinflamatorios, de neurogénesis y del sistema inmune, entre otros (Pedersen y Febbraio, 2008). Las investigaciones recientes muestran que las mioquinas desempeñan un papel clave en los efectos beneficiosos de la actividad física, especialmente en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles (Ahima y Park, 2015).

#### **Mioquinas**

Según Medina (2013), las primeras mioquinas identificadas, como la IL-6, IL-15 e IL-8, pueden considerarse "tradicionales", mientras que otras más recientes, como el FGF21 (factor de crecimiento de fibroblastos 21) y la irisina, se denominan "nuevas". A continuación, se describen brevemente algunas de estas:

**Interleucina 6 (IL-6):** Es la primera mioquina reconocida. La IL-6 es producida y liberada por las fibras musculares durante la contracción, y tiene un papel destacado en el metabolismo de los lípidos (Pedersen, 2009).

**Interleucina 15 (IL-15):** Es un factor anabólico producido por el músculo esquelético, asociado con el metabolismo de los lípidos (Huh, 2018).

**Interleucina 8 (IL-8):** Es una mioquina expresada principalmente por macrófagos y células endoteliales, con actividad quimiotáctica y angiogénica. Se libera en respuesta al ejercicio extenuante y puede estar relacionada con la angiogénesis mediante la señalización del receptor CXCR2 (Pedersen y Febbraio, 2012).

**FGF-21:** Es una mioquina producida durante la contracción muscular, con funciones reguladoras en el metabolismo de la glucosa y los triglicéridos (Izumiya et al., 2008).

### **Factores del ejercicio**

Un factor de ejercicio es una sustancia producida por el tejido musculoesquelético en respuesta al ejercicio y liberada en la circulación sanguínea. Generalmente, son proteínas que actúan de forma sistémica. Las mioquinas con funciones únicamente locales (paracrinas o autocrinas) no se consideran factores de ejercicio. Por lo tanto, los factores del ejercicio son un subconjunto específico de las mioquinas (Catoire y Kersten, 2015).

### **Efectos de las mioquinas**

Tencio et al. (2016) destacan varios beneficios asociados con las mioquinas:

- Mayor oxidación de la grasa corporal.
- Mejora de la sensibilidad a la insulina.
- Potente acción antiinflamatoria.
- Desarrollo muscular e hipertrofia.
- Conversión del tejido adiposo blanco en tejido adiposo marrón, lo que facilita una mayor metabolización de la energía.

La obesidad sarcopénica, caracterizada por la pérdida de masa muscular y el aumento de grasa corporal, representa un desafío significativo para la salud en personas mayores. Zhang et al. (2023) indican que "las mioquinas son citocinas clave para el ejercicio físico, ya que ayudan a mitigar la obesidad sarcopénica". Estas citocinas, liberadas durante la contracción muscular, promueven procesos metabólicos que contribuyen a reducir la grasa corporal y mejorar la masa muscular.

## **El ejercicio**

La actividad física programada desempeña un papel fundamental en el desarrollo humano y en el tratamiento de patologías como la obesidad y la diabetes, debido a su capacidad para estimular la producción de mioquinas en los músculos. Es crucial entender las características del ejercicio que optimizan la producción de mioquinas para maximizar sus efectos beneficiosos en la salud (León-Ariza et al., 2018).

Entre los métodos de actividad física propuestos para analizar la liberación de mioquinas se encuentra el entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT). En un estudio realizado en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, no se encontró evidencia significativa sobre la liberación de mioquinas tras el ejercicio de alta intensidad (Coletta et al., 2021). Este caso resalta que la intensidad, tipo, frecuencia y duración de la actividad física pueden influir en los niveles circulantes de mioquinas.

## **La inactividad física**

El estilo de vida sedentario y la actividad física irregular son factores de riesgo principales para la mortalidad en el mundo. Las personas sedentarias son más propensas a padecer enfermedades no transmisibles, como obesidad, diabetes y cardiopatías, lo que también ejerce presión sobre los sistemas de salud.

La inflamación crónica es una de las consecuencias más notables de la inactividad física. Este proceso inflamatorio puede favorecer la resistencia a la insulina, la aterosclerosis, la neurodegeneración y el crecimiento tumoral. En lugar de prevenir la inflamación mediante las mioquinas, la falta de actividad física conduce a una deficiencia de sustancias antiinflamatorias que podrían mitigar los efectos degenerativos (Schnyder y Handschin, 2015).

## **Importancia de las intervenciones con ejercicio**

La investigación de Jeong et al. (2024) sobre los efectos del ejercicio de resistencia y la ingesta de aminoácidos esenciales en la calidad muscular, las mioquinas y los factores inflamatorios en hombres jóvenes, proporciona evidencia de que la combinación de ejercicio y nutrición mejora no solo la calidad muscular, sino también la expresión de mioquinas y la reducción de marcadores inflamatorios.

El ejercicio físico influye significativamente en la expresión de mioquinas, afectando la salud general y metabólica. Un estudio reciente sugiere que distintos tipos de entrenamiento pueden modificar la expresión de mioquinas en adultos sanos, lo que aporta información valiosa para optimizar los programas de ejercicio (Bettariga et al., 2024). Estos hallazgos subrayan la importancia de seleccionar el tipo de entrenamiento adecuado para maximizar los beneficios fisiológicos.

## **Capítulo III**

### **METODOLOGÍA**

#### **1. Tipo de estudio**

Se realizó una revisión sistemática de las revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, esta se denomina revisión de sombrilla, método que considera varias comparaciones de tratamientos para el manejo de la misma condición (Ioannidis, 2009). Las revisiones incluidas se analizaron con la herramienta de evaluación AMSTAR (herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas, por sus siglas en inglés), que mide la validez de múltiples revisiones sistemáticas con 11 ítems (Shea et al., 2007).

La revisión de sombrilla aplicada a las revisiones sistemáticas de estudios (nivel alto de evidencia científica), genera un mayor nivel de evidencia que añadiría formalismo, definiendo con claridad las variables, en el tamaño del efecto, el sesgo, la heterogeneidad y la sensibilidad, estratificando la evidencia, presentada con datos transparentes y conforme a sus limitaciones (Fusar-Poli y Radua, 2018).

De forma complementaria a la revisión de sombrilla, se aplicó la técnica del meta-análisis, incluyendo estudios relevantes detectados en la revisión de revisiones sistemáticas. En el meta-análisis, se integran estadísticamente, los resultados de diversos estudios que examinan el mismo fenómeno, para generar consenso en sus evidencias, mediante la transformación de los resultados de cada estudio a unidades estandarizadas (los tamaños de efecto o TE), los cuales se promedian ponderadamente, para concluir en un resultado estadístico común y más sólido que la evidencia de los estudios individuales por separado (Botella y Zamora, 2017; Thomas et al., 2023).

#### **2. Fuentes de información**

Se utilizarían las siguientes bases de datos: SPORTDiscuss y Pub Med. Las palabras claves y frase booleana respectiva fueron: exercise[Title/Abstract] AND myokines[Title/Abstract]

#### **3. Criterios de selección y de calidad de los estudios**

En esta investigación se incluirán las revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis en las cuales se hayan incluido estudios experimentales donde se examine el efecto de distintas

formas de ejercicio físico en los niveles circulantes de las mioquinas. De tal forma que se contará con dos fases una en la que se sistematizará las revisiones sistemáticas que no cuentan con metaanálisis y otra en la que analizarán con la técnica de sombrilla los metaanálisis.

#### **4. Proceso de búsqueda de estudios**

Para incluir las revisiones adecuadas se observarán de forma independiente los títulos, posteriormente, se revisarán los resúmenes de cada revisión encontrada para considerar si es posible su selección. Si esta cumple con las características requeridas, se procede a examinar el texto completo tomando en cuenta los criterios de elegibilidad. Se buscaron artículos meta-analizables en las bases de datos mencionadas a continuación, para los cálculos de los tamaños de efecto que ayuden a determinar el peso científico y validez.

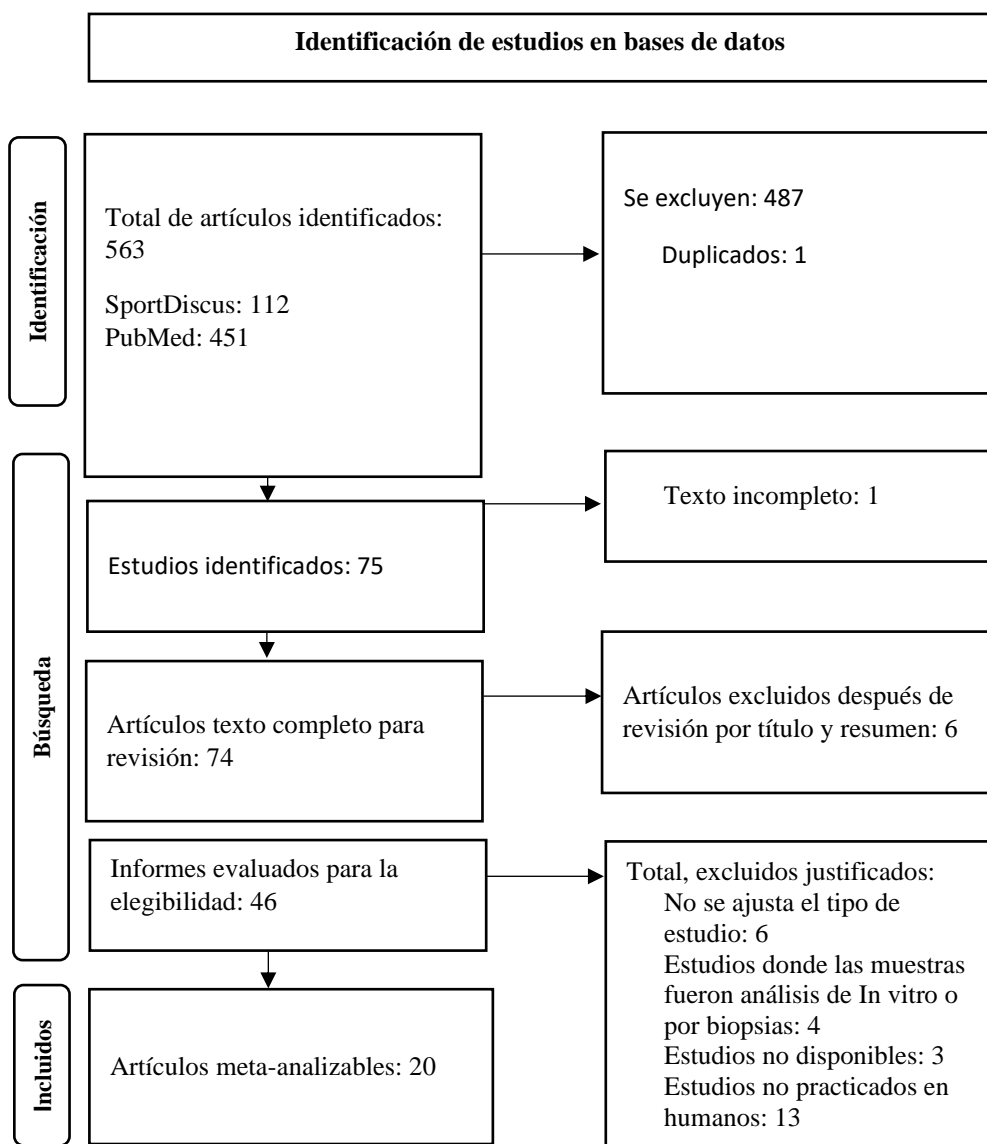
Se encontraron 30 revisiones sistemáticas y cuatro meta-análisis. De esta evidencia científica examinada se toman en cuenta 25 revisiones sistemáticas y cuatro metaanálisis (Qiu et al. (2015), Fox et al. (2018), Dinoff et al. (2018); Mikó et al. (2018). A partir de este material científico se logra captar 20 estudios que cumplen con las características adecuadas para este trabajo. Se excluyen cinco revisiones sistemáticas porque no cumplen con los criterios de inclusión para los análisis de la presente investigación (Cornish et al., 2020; Dubé et al., 2017; do Brito, Jaspers et al., 2021; Han y Jun, 2019; Schoenfeld, 2013), dado que eran revisiones que no incluyen una relación causa-efecto entre el ejercicio y las mioquinas.

#### **5. Proceso de colecta de datos**

Cuando se revisen los artículos ya sea de revisiones sistemáticas o estudios individuales se incluirán los datos para el diseño de una hoja en el programa Microsoft Excel, donde se evaluará la calidad metodológica de cada revisión y artículo individual, también se estudiarán características importantes como: la población incluida, las intervenciones realizadas, el tipo de ejercicio físico, las mediciones y los resultados.

**Figura 1**

*Flujograma del proceso de selección de artículos*



## 6. Lectura digital de gráficas

Para los estudios donde no se presentaban resultados explícitamente (de forma numérica) se realizaron aproximaciones con el apoyo de la herramienta web openai.com para la lectura de las gráficas.

## 7. Variables por estudiar

**Variable dependiente:** para analizar la homogeneidad de los resultados, se toma como variable dependiente el nivel de mioquinas circulantes en el plasma sanguíneo. Las mioquinas, como se ha señalado anteriormente en la justificación, son sustancias liberadas por los músculos esqueléticos que interactúan con diferentes órganos del cuerpo humano, produciendo diversas reacciones fisiológicas (Zhang et al., 2014). En los estudios se observarán las siguientes mioquinas: IL-6, IL-7, LIF, SPARC, CCL2, CX3CL1, ANGPTL4, BDNF, IGF-1, FGF-2, FSTL-1 e irisina.

**Variable independiente:** se considera como variable independiente el ejercicio físico programado que genere una demanda de energía considerable para la contracción muscular, lo cual implica la utilización de oxígeno y sustratos energéticos (Catoire y Kersten, 2015).

**Variables moderadoras:** las variables moderadoras corresponden a las características específicas del ejercicio y de los sujetos participantes. Estas incluyen:

### **Características del ejercicio:**

Tipo de ejercicio: (e.g., resistencia, aeróbico, alta intensidad).

Frecuencia: número de sesiones de ejercicio por semana.

Volumen: duración total del ejercicio en cada sesión.

Intensidad: medida en términos de porcentaje del VO<sub>2</sub> máx, frecuencia cardíaca máxima, o cargas específicas.

Duración: tiempo total de cada sesión de ejercicio.

### **Características de los sujetos:**

Tamaño del grupo: número de participantes en cada grupo de estudio.

Edad: rango etario de los participantes.

Tipo de intervención: descripción de la intervención específica aplicada.

Riesgo: evaluación del riesgo asociado a la participación en el estudio.

### **Efecto agudo y crónico del ejercicio:**

Para una comprensión más profunda de los efectos del ejercicio físico sobre los niveles de mioquinas, es fundamental diferenciar entre los efectos agudos y crónicos del ejercicio:

#### **Efecto agudo:**

Definición: cambios inmediatos en los niveles de mioquinas en respuesta a una única sesión de ejercicio.

Información asociada: niveles de mioquinas medidos antes y después de la sesión de ejercicio, tipo de ejercicio realizado, duración e intensidad de la sesión, y cambios esperados en las concentraciones de mioquinas específicas (e.g., aumento de IL-6 inmediatamente después del ejercicio).

#### **Efecto crónico:**

Definición: cambios en los niveles de mioquinas resultantes de un programa de ejercicio sostenido a lo largo del tiempo.

Información asociada: duración total del programa de entrenamiento, frecuencia de las sesiones por semana, volumen total de ejercicio, cambios sostenidos en las concentraciones de mioquinas evaluados en puntos temporales específicos a lo largo del programa, y adaptaciones fisiológicas esperadas a largo plazo (e.g., mejoras en la capacidad aeróbica, aumento de masa muscular).

Esta estructura permitirá evaluar de manera integral cómo las diferentes variables del ejercicio influyen en los niveles de mioquinas, tanto en el corto plazo (efecto agudo) como en el largo plazo (efecto crónico), proporcionando una visión completa de los efectos del ejercicio físico en estas importantes biomoléculas.

### **8. Cálculo de tamaños de efecto**

Estos cálculos se van a realizar en la segunda fase de metaanálisis con los estudios individuales que estos incluyan y se tendrá varios metaanálisis, tantos como la cantidad de datos sobre mioquinas que se pueda obtener, su delimitación exacta se dará en el momento de identificar toda la evidencia potencialmente incluíble para el trabajo de metaanálisis una

vez finalizada la etapa búsqueda filtro y selección de los estudios. Se va a calcular dos tipos de tamaño de efecto, intragrupo donde se compara las mediciones pre y post de grupos experimentales y de grupos control cuando los hubiera y también se calculará tamaño de efecto entre grupos para valorar diferencias entre sujetos experimentales y controles en la medición post test, esto para los estudios que tengan grupo experimental y control. Tamaño de efecto es la dimensión del fenómeno que se está investigando, que no se afecta por el tamaño muestral, se analizará la homogeneidad de los estudios para presentar los resultados de forma métrica (Meca, 2010).

### 9. Fórmulas para metaanálisis intra grupos

Se aplicará la fórmula expuesta por Becker (1988), que es avalada por Grissom y Kim (2012).

#### 1. Tamaño de efecto sin corregir (TE)

$TE = (Media\ post - Media\ pre) / Desviación\ estándar\ pre$

#### 2. Tamaño de efecto corregido (TEc):

Se multiplica el TE por el factor de corrección c:

$c = 1 - [3 / (4 * m - 1)]$  siendo  $m = n - 1$

$TEc = TE * c$

#### 3. Varianza del tamaño de efecto corregido:

Fórmula propuesta por Gibbons, Hedeker y Davis (1993, p.275, fórmula 21):

$Var = (1/n) + [TEc^2 / (2 * (n-1))]$

#### 4. Corrección de varianza

$Var_{TEc} = c^2 * Var$

#### 5. Cálculo de intervalos de confianza:

$-IC_{95\%} = TEc - 1.96 * \sqrt{Var_{TEc}}$

$+IC_{95\%} = TEc + 1.96 * \sqrt{Var_{TEc}}$

6. Inverso de varianza (w):

$$w = 1 / \text{Var}_{\text{TEc}}$$

7. Prueba de heterogeneidad (Q):

$$Q = \sum(w * \text{TEc}^2) - ((\sum(w * \text{TEc}))^2 / \sum w)$$

## 10. Fórmulas para metaanálisis entre grupos

1. Tamaño de efecto sin corregir (TE):

Se aplica la fórmula de TE propuesta por Thomas y French (1986).

$$\text{TE} = (\text{MediaG1} - \text{MediaG2}) / S_p$$

$$S_p = \sqrt{[(n_{G1} - 1) * DE_{G1}^2 + (n_{G2} - 1) * DE_{G2}^2] / (n_{G1} + n_{G2} - 2)}$$

2. Cálculo del factor de corrección (c):

$$c = 1 - [3 / (4 * m - 1)] \text{ siendo } m = n_{G1} + n_{G2} - 2$$

3. Tamaño de efecto corregido (TEc):

Se multiplica el TE por el factor de corrección c:

$$\text{TEc} = \text{TE} * c$$

4. Varianza del tamaño de efecto corregido: Fórmula propuesta en Thomas et al (2015), entre otros autores:

$$\text{Var} = [(n_{G1} + n_{G2}) / (n_{G1} * n_{G2})] + [\text{TEc}^2 / (2 * (n_{G1} + n_{G2}))]$$

Es importante señalar que se aplicó el modelo de efectos fijos tanto como el modelo de efectos aleatorio. Se determinará de acuerdo con la magnitud de la heterogeneidad de los datos cuál de los dos modelos se priorizará en los resultados.

5. Corrección de varianza:

$$\text{Var}_{\text{TEc}} = c^2 * \text{Var}$$

Se utilizó una hoja de cálculo de Microsoft Office 365 y el paquete estadístico Jamovi versión 1.8.1 para los cálculos respectivos de intervalos de confianza.

## 6. Cálculo de intervalos de confianza:

Si se aplica el modelo de efectos aleatorios:

$$-IC_{95\%} = TEc - 1.96 * \sqrt{Var_{TEc}}$$

$$+IC_{95\%} = TEc + 1.96 * \sqrt{Var_{TEc}}$$

Si se aplica el modelo de efectos fijos:

$$-IC_{95\%} = TEc - 1.96 * \sqrt{Var}$$

$$+IC_{95\%} = TEc + 1.96 * \sqrt{Va}$$

## 7. Inverso de varianza (w):

Si se aplica el modelo de efectos aleatorios:

$$w = 1 / Var_{TEc}$$

Si se aplica el modelo de efectos fijos:

$$w = 1 / Var$$

*Cálculos para la combinación de los resultados en la fase de sombrilla*

*Cálculos para combinar los resultados de los estudios a revisar en la fase de metaanálisis*

Se comparó el tamaño del efecto con los componentes investigados, de esta manera el tamaño del efecto común en todos los elementos puede ser más sencillo de cotejar (Fusar-Poli y Radua, 2018).

## **11. Procesos de evaluación del riesgo de sesgo en los resultados**

*Para la fase de sombrilla*

En la fase de revisión sombrilla se analizó si en los meta-análisis se practicaron pruebas de sesgo dada su relevancia como amenaza a la validez de los resultados de este tipo de revisión sistemática (Alfonso et al., 2024).

Se determinó si en las revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis se hizo algún procedimiento de sesgo y en los casos en que se hizo se expuso en tablas descriptivas lo que

se reportaba en las revisiones sobre la prueba de sesgo y los resultados obtenidos. Además, se evaluó con los criterios de la escala AMSTAR-2, los posibles riesgos en los resultados de que exista de sesgo.

*Para la fase de metaanálisis*

Para esta valoración se informó la heterogeneidad de los estudios y los posibles sesgos, presentado con claridad la evidencia, independientemente del tamaño del efecto (Fusar-Poli y Radua, 2018).

Prueba de sesgo (cálculo de estadístico  $K_0$ ):

$$K_0 = (K*(d_1-d_2)) / d_2$$

## **12. Procesos de análisis adicionales**

Cálculos de combinación. Calcular el tamaño de efecto ponderado para hacer el metaanálisis

Cálculo del tamaño de efecto promedio ponderado (TEpp):

Si se aplica el modelo de efectos aleatorios

$$TEpp = \Sigma(W*TEc) / \Sigma W*$$

Si se aplica el modelo de efectos fijos:

$$TEpp = \Sigma(w*TEc) / \Sigma w$$

Cálculo de la varianza del tamaño de efecto promedio ponderado (VarTEpp):

$$Var_{TEpp} = 1 / \Sigma W*$$

## **13. Pruebas de seguimiento de variables moderadoras**

*Para la fase de sombrilla*

Se verificó si se hizo algún análisis o seguimiento de variables moderadoras. Si se efectuó, se reporta el tipo de análisis y los resultados obtenidos. Si no se hizo, se indica cómo lo reportaban los autores de los meta-análisis.

*Para la fase de metaanálisis*

Para variables moderadoras categóricas se realizó un análisis de subgrupos con el software OpenMEE. Y para las variables moderadoras continuas se utilizó la metaregresión con el mismo software.

## Capítulo IV

### RESULTADOS

Este capítulo presenta los resultados del meta-análisis sobre los efectos agudos y crónicos del ejercicio en la liberación de mioquinas. Se analizaron 20 artículos científicos mediante técnicas estadísticas de medidas de efecto, efectos fijos, pruebas de heterogeneidad, test de Egger y meta-regresión, se incluyen cuatro meta-análisis, 25 revisiones sistemáticas y se mencionan 28 artículos donde se aplicaron modelos en animales (ratas o ratones). A continuación, se observan tablas y figuras graficas para la comprensión de los datos obtenidos.

**Tabla 3**

*Resumen de revisiones sistemáticas sin meta-análisis incluidas en la revisión sombrilla*

Estudio	Mioquinas	Resultados Clave	Limitaciones
Kim et al. (2019)	BDNF, Catepsina B, IL-6, Irisina, FGF-21	El ejercicio induce la liberación de mioquinas que mejoran la homeostasis metabólica	La fuente de aumento en los niveles de BDNF en sangre inducido por el ejercicio no está clara, y se requiere mayor investigación para confirmar su papel como mediador en la mejora de la función neuropsiquiátrica
Rodríguez et al. (2020)	FNDC5, Irisina, Miostatina, Folistatina	Adipocinas y mioquinas influyen en el metabolismo energético y el pardeamiento de la grasa	La muestra es relativamente pequeña y puede no ser representativa de la población general. La duración del estudio fue limitada, lo que podría afectar la observación de efectos a largo plazo.
Díaz et al. (2018)	IL6, Miostatina, Irisina, Mionectina, Decorina.	La actividad física y las mioquinas juegan un rol importante en la resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares	Paradoja de la IL-6: Aunque la IL-6 tiene efectos beneficiosos tras el ejercicio, en personas obesas su aumento está relacionado con resistencia a la insulina y desarrollo de diabetes tipo 2, lo que crea una paradoja en su rol en salud y enfermedad.
Pedersen (2019)	Catepsina B, FNDC5, IL-6	La actividad física facilita la comunicación entre el músculo y el cerebro	Generalización de los Resultados: Aunque se realizaron experimentos en modelos animales, es necesario validar los resultados en estudios con humanos. Efectos a Largo Plazo: Falta de estudios a largo plazo

*Continúa en página siguiente*

Continuación de tabla 3. Viene de la página anterior

Estudio	Mioquinas	Resultados Clave	Limitaciones
Severinsen y Pedersen (2020)	Angiogenina, Osteoprotegerina, Decorina.	Las mioquinas, facilitan la comunicación entre órganos, afectan funciones biológicas y enfermedades. Este hallazgo destaca el potencial de las mioquinas como biomarcadores para prescribir ejercicio terapéutico en enfermedades como el cáncer y la diabetes.	Falta de consistencia en los modelos humanos, ya que la mayoría de los estudios se han realizado en animales y no siempre se pueden extrapolar directamente a humanos, lo que genera inconsistencias en los resultados.
Hoffmann y Weigert (2017)	IL-6, ANGPTL4, Apelina, IL-15, NAMPT, Irisina	Las mioquinas, especialmente la IL-6, son cruciales en las adaptaciones metabólicas al ejercicio, ayudando a reducir la grasa corporal, el aumento en la oxidación de sustratos y mejorando el control glucémico. Además, se destaca los beneficios del ejercicio sobre la masa muscular, la capilarización, la reducción de la inflamación sistémica y la disminución del riesgo de tumores.	Relevancia limitada de los modelos animales: Generar modelos animales adecuados para estudiar la relevancia de mioquinas individuales en las adaptaciones al ejercicio ha sido un desafío.
Brandt y Pedersen (2010)	Miostatina	Potencial de las mioquinas como dianas terapéuticas, afectan el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la inflamación y la homeostasis energética, influyendo en enfermedades como la obesidad y la diabetes. Los autores sugieren que se necesitan más estudios para evaluar si las mioquinas pueden utilizarse para tratar la obesidad aumentando el gasto energético y la oxidación de ácidos grasos.	La relación directa entre los efectos agudos del ejercicio y los beneficios antiinflamatorios a largo plazo no está completamente establecida. Esto es crucial para comprender cómo el ejercicio contribuye a la salud y previene enfermedades crónicas
Gomasasca et al. (2020)	IL-6, Irisina, IGF-1, FGF2	Efectos de las mioquinas inducidas por el ejercicio en la formación y resorción ósea, así como sus efectos antiinflamatorios en afecciones patológicas como la sarcopenia, la obesidad y el envejecimiento, aunque no presenta resultados experimentales específicos.	La falta de estandarización en la fase preanalítica, afecta la cuantificación de mioquinas y adipocinas debido a la variabilidad en la preparación, recolección, manipulación y almacenamiento de muestras. Esto subraya la necesidad de desarrollar directrices estandarizadas para mejorar la precisión y confiabilidad en el análisis de estos biomarcadores.

Continúa en página siguiente

Continuación de tabla 3. Viene de la página anterior

Estudio	Mioquinas	Resultados Clave	Limitaciones
Huh (2018)	IL-6, Irisina, Miostatina, IL-15, Factor neurotrófico derivado del cerebro, Ácido b-aminoisobutírico, Factor inhibidor de la leucemia similar a la meteorina, Proteína secretada ácida y rica en cisteína.	La importancia del equilibrio entre las adipocinas y las mioquinas para regular la homeostasis metabólica y prevenir el desarrollo de enfermedades metabólicas.	La diversidad de métodos para medir los niveles de mioquinas puede causar inconsistencias y mediciones inexactas. Esto resalta la necesidad de estandarizar los métodos de investigación para mejorar la precisión y comparabilidad de los resultados.
Domin et al. (2021)	Miostatina, Folistatina, Decorina, Factor neurotrófico derivado del cerebro, Factor de crecimiento de fibroblastos 21, Interleucina 15.	El FGF21 sérico permanece inalterado poco después del ejercicio de resistencia agudo, independientemente de su intensidad y de la masa muscular implicada, aunque puede aumentar en la última fase de la recuperación.	Número reducido de individuos estudiados. Esta limitación afecta la generalización de los resultados, ya que los hallazgos obtenidos en grupos pequeños pueden no ser representativos de la población en general, lo que reduce la validez externa del estudio.
Barbalho et al. (2020)	No menciona específicamente ninguna mioquina en particular por su nombre.	El artículo examina relación entre las mioquinas, la sarcopenia y las enfermedades cardiovasculares (ECV), destacando cómo las mioquinas, secretadas por los músculos esqueléticos, influyen en otros tejidos y conectan la fisiología muscular y corporal. Señala que un estilo de vida sedentario aumenta el riesgo de sarcopenia, síndrome metabólico y ECV. Las mioquinas son clave en la sarcopenia, que se asocia con resultados clínicos adversos en ECV. El descubrimiento de nuevas vías entre mioquinas y ECV es esencial para intervenciones multifacéticas y reducir el daño por pérdida muscular.	La interpretación de las mediciones para evaluar la sarcopenia es una limitación fundamental porque afecta la precisión y fiabilidad de los diagnósticos, tratamientos y seguimientos. La falta de parámetros específicos del músculo y la presencia de elementos confusos pueden llevar a diagnósticos inexactos, impactando la investigación y tratamiento de la sarcopenia y el desarrollo de estrategias terapéuticas.
Pesce et al. (2020)	IL-4, la IL-6, la IL-7, la IL-15, Decorina, LIF, Metrnl, Mionectina, Miostatina. El artículo se centra en la mioquina irisina y su relación con la autofagia.	La irisina, liberada durante la actividad física, es un regulador clave de la autofagia inducida por el ejercicio, y modula procesos metabólicos, la homeostasis de la glucosa, la inflamación sistémica, el equilibrio óseo y el funcionamiento del sistema nervioso.	La falta de estandarización en la medición de mioquinas afecta la precisión y fiabilidad de los diagnósticos, tratamientos y seguimientos, y complica la comparación e interpretación de los resultados entre diferentes estudios.

Continúa en página siguiente

Continuación de tabla 3. Viene de la página anterior

Estudio	Mioquinas	Resultados Clave	Limitaciones
Lee et al. (2021)	El artículo analiza los posibles efectos de las mioquinas en las enfermedades neurodegenerativas, pero no se centra en ninguna mioquina específica.	Las mioquinas, producidas por los músculos durante el ejercicio, podrían beneficiar a las enfermedades neurodegenerativas mediante varios mecanismos como la supervivencia celular y la neurogénesis. Sin embargo, solo se han investigado algunas mioquinas y los estudios sobre sus mecanismos son preliminares, por lo que se requieren más investigaciones para descubrir y probar más mioquinas.	Falta de estudios sobre los mecanismos detallados de acción de las mioquinas y su capacidad para penetrar la barrera hematoencefálica (BBB). Sin este entendimiento, es difícil desarrollar terapias efectivas y seguras para los trastornos neurodegenerativos (NDS).
Petersen y Pedersen (2005)	IL-6, IL-1ra e IL-10.	El ejercicio induce una respuesta antiinflamatoria mediada por IL-6 derivada del músculo, que puede ofrecer protección contra enfermedades relacionadas con inflamación sistémica crónica.	Falta de estudios longitudinales. Sin evaluaciones a largo plazo, es difícil determinar los efectos sostenidos y la relevancia clínica de las mioquinas y el ejercicio sobre la salud humana.
Perakakis et al. (2017)	Irisina, FNDC5, PGC1 $\alpha$ , Miostatina, Leptina, Betatrofina, BDNF	La irisina mejora el perfil glucémico y lipídico en modelos animales, pero existen inconsistencias en los estudios clínicos sobre sus niveles. Se requieren mejores métodos de medición y estudios adicionales para entender completamente su función y potencial clínico.	Inconsistencia en los datos publicados y la necesidad de métodos de medición más precisos para la irisina, ya que afecta la validez y la generalización de los resultados del estudio.
Young et al. (2019)	FNDC5, Irisina	El ejercicio de resistencia induce la expresión de irisina no solo en el músculo esquelético sino también en el hipocampo, una región del cerebro implicada en la memoria y la conciencia espacial, la FNDC5 es un importante regulador del BDNF lo que sugiere posibles aplicaciones terapéuticas para los efectos neuroprotectores de la irisina	Falta de un anticuerpo validado para la detección de irisina, lo cual dificulta la medición precisa de esta hormona y afecta la validación y comparación de resultados entre diferentes investigaciones
Gonzalez y Elizondo (2020)	Irisina, IL-6, IL-15, METRNL, BAIBA, Miostatina	El artículo ofrece una visión integral de los mecanismos pleiotrópicos, las vías metabólicas y la interferencia interorgánica implicados en el gasto energético, la pérdida de masa grasa, la reducción de la inflamación y el mantenimiento de un peso saludable inducidos por el ejercicio.	Controversia sobre la efectividad del browning inducido por el ejercicio en el tejido adiposo blanco (WAT) en humanos, lo cual cuestiona la validez de extrapolar resultados de estudios con roedores a la fisiología humana.

Continúa en página siguiente

Continuación de tabla 3. Viene de la página anterior

Estudio	Mioquinas	Resultados Clave	Limitaciones
Ost et al. (2016)	Interleucina-6 (IL-6), Factor inhibidor de la leucemia (LIF), Irisina, Factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21), Factor de diferenciación del crecimiento-15 (GDF-15)	El artículo revisa la regulación de la expresión de las mioquina, el papel del ejercicio, el estrés celular en este proceso y sus efectos en órganos como el hígado, el tejido adiposo y los huesos. También examina la relación entre las mioquinas inducidas por el ejercicio, las vías oxidativas y del estrés eritematoso.	El tamaño de la muestra es pequeño, esto impacta significativamente en la capacidad de generalizar los resultados en una población más amplia
Pedersen y Febbraio (2012)	Miostatina, VIDA, IL-6, L-7, BDNF, IGF-1, GF-2, FSTL-1, Irisina	Se identifica destacadamente el músculo esquelético como un órgano secretor que produce mioquinas, las cuales tienen efectos autocrinos, paracrinos o endocrinos y pueden comunicarse con otros órganos, sugiriendo importantes implicaciones clínicas y múltiples beneficios del ejercicio para la salud.	Dependencia de estudios previos, ya que las conclusiones del artículo están basadas en la calidad, alcance y resultados de investigaciones anteriores. Esto significa que cualquier sesgo, limitación o error en esos estudios puede afectar la validez de las conclusiones de la revisión.
Pedersen y Febbraio (2008)	Interleucina-6 (IL-6)	Se analiza cómo el músculo esquelético produce mioquinas como la interleucina-6 (IL-6), que se regula mediante el ejercicio y tiene un papel crucial en el metabolismo. También destaca que la concentración de IL-6 aumenta con la edad y está implicada en el envejecimiento y la morbilidad crónica. Sugiere que identificar nuevas mioquinas y sus receptores podría ayudar en el tratamiento de trastornos metabólicos y otras enfermedades.	Falta de conocimiento específico sobre los mecanismos mediante los cuales el ejercicio ofrece protección contra enfermedades crónicas. Esta brecha en el conocimiento impide el desarrollo de guías de salud pública detalladas y eficaces en cuanto a la prescripción de ejercicio como tratamiento
Eckel (2019)	El artículo analiza el concepto de mioquina en general y no se centra en ninguna mioquina específica	El artículo destaca el papel de las mioquinas en la comunicación entre órganos, su participación en las etapas de desregulación metabólica y su potencial para el desarrollo de estrategias terapéuticas, especialmente en el contexto del efecto antiinflamatorio de la actividad física y su capacidad para contrarrestar la resistencia a la insulina, las perturbaciones metabólicas asociadas con la obesidad y la diabetes tipo 2.	Falta de conocimiento funcional de las mioquinas en humanos, ya que, sin una comprensión clara de sus funciones, es difícil desarrollar aplicaciones terapéuticas efectivas

Continúa en página siguiente

Continuación de tabla 3. Viene de la página anterior

Estudio	Mioquinas	Resultados Clave	Limitaciones
Son et al. (2018)	Apelina, BDNF, IL-15, Irisina, SPARC.	El ejercicio induce la secreción de varias mioquinas, que tienen efectos positivos en las enfermedades metabólicas y en la atrofia muscular relacionada con la edad (sarcopenia), aunque existe una gran discrepancia en la cuantificación de las mioquinas inducidas por el ejercicio debido a varios factores metodológicos.	La variabilidad en el diseño experimental y la metodología de cuantificación. Estas limitaciones afectan directamente la confiabilidad y reproducibilidad de los resultados obtenidos, lo que complica la comparación entre estudios y la obtención de conclusiones consistentes sobre la secreción de mioquinas inducida por el ejercicio.
Ahima y Park (2015)	Miostatina, IL-6	Las mioquinas, secretadas por el músculo esquelético, influyen en la masa muscular, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, y la inflamación, contribuyendo a la homeostasis energética y el desarrollo de obesidad, diabetes y otras enfermedades. Aunque se reconoce su importancia, los efectos fisiológicos y patológicos específicos de las mioquinas aún no se conocen bien.	No se encontraron limitaciones específicas mencionadas en el documento
Huang et al. (2014)	BDNF	El ejercicio aeróbico agudo generalmente aumenta significativamente los niveles de BDNF de manera temporal, mientras que el ejercicio aeróbico crónico puede incrementar los niveles de BDNF en reposo y potenciar su respuesta al ejercicio agudo. En contraste, los efectos del entrenamiento de fuerza en los niveles de BDNF son inconsistentes, los estudios observacionales presentan resultados mixtos, a menudo reportando una relación inversa entre la actividad física habitual y los niveles de BDNF.	Solo incluye estudios en humanos sanos y no considera a personas con enfermedades o discapacidades, lo cual limita la generalización de los hallazgos. Esta limitación restringe la aplicabilidad de los resultados a una población específica y no permite entender completamente los efectos del ejercicio y la actividad física en poblaciones que presentan condiciones de salud diversas.

Continúa en página siguiente

Continuación de tabla 3. Viene de la página anterior

Estudio	Mioquinas	Resultados Clave	Limitaciones
Wrann, C.D. (2015)	FNDC5 y su forma secretada, irisina. BDNF, IGF-1, VEGF, Ácido quinurénico.	El estudio encontró que la vía PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 es clave para la inducción de BDNF en el hipocampo de ratones que realizan ejercicio de resistencia. La expresión del gen Fndc5, regulada por PGC-1 $\alpha$ , y la administración periférica de FNDC5 que eleva los niveles de irisina en la sangre, inducen la expresión de BDNF y otros genes neuroprotectores en el hipocampo. Esto sugiere que una sustancia natural administrada por vía sanguínea podría replicar algunos efectos beneficiosos del ejercicio en el cerebro.	Identificar el receptor de irisina y sus vías de señalización intracelular. Esto es esencial porque permitirá identificar todos los tejidos donde irisina actúa, lo cual es crucial para comprender su función y potencial terapéutico. Además, conocer el receptor y las vías de señalización facilitaría el desarrollo de fármacos específicos que puedan replicar o mejorar los efectos beneficiosos de irisina, optimizando los tratamientos para enfermedades neurodegenerativas y otros trastornos cerebrales.

Las revisiones coinciden en señalar que el ejercicio físico tiene efectos beneficiosos sobre diversas variables de salud, especialmente en la función cognitiva, antiinflamatoria, metabólica y en la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Hay un consenso claro en que el ejercicio induce la expresión de factores neurotróficos como BDNF y que estos desempeñan un papel crucial tanto en la neuroplasticidad como la neurogénesis. Además, se destaca el papel de mioquinas como FNDC5 e irisina, que se secretan durante el ejercicio y tienen efectos sistémicos especialmente en el cerebro.

Las variables más estudiadas en las revisiones incluyen los niveles de BDNF, la expresión de FNDC5/irisina, otros marcadores de neuroplasticidad y salud metabólica. También se han investigado ampliamente los efectos del ejercicio sobre la función cognitiva, el volumen cerebral y la memoria. Las revisiones abarcan tanto estudios en modelos animales como en humanos, analizando la relación entre el ejercicio, la expresión de genes neuroprotectores y los niveles plasmáticos de mioquinas.

La interleucina-6 (IL-6) es una de las mioquinas mayormente mencionadas debido a su función que desempeña un papel dual en el cuerpo, actuando como mediadora de la antiinflamación, además de ayudar en la regulación de procesos metabólicos durante el

ejercicio. Los estudios revisados indican que los niveles de IL-6 aumentan significativamente en respuesta al ejercicio físico, particularmente durante ejercicios de resistencia y de alta intensidad. Este aumento tiene efectos beneficiosos, incluyendo la mejora de la sensibilidad a la insulina y la promoción de la lipólisis. Sin embargo, también se observa que niveles crónicamente elevados de IL-6 pueden estar asociados a condiciones inflamatorias y metabólicas adversas.

Otro aspecto importante de mencionar es el fenómeno de pardeamiento de la grasa blanca relacionado con los niveles de irisina, este proceso es conocido como “browning” e implica la conversión de adipocitos blancos en adipocitos pardos (marrón o beige), teniendo una mayor capacidad para la termogénesis y el gasto energético. La irisina promueve la expresión del gen UCP1 y otros genes termogénicos en el tejido adiposo blanco, lo que resulta en un aumento de la oxidación de ácidos grasos y la producción de calor. Este efecto no solo contribuye a la regulación del peso corporal y la mejora de la sensibilidad a la insulina, sino que también resalta el potencial terapéutico de la irisina en el tratamiento de la obesidad, así como las enfermedades metabólicas asociadas.

El volumen estimado de sujetos humanos abarcado por las evidencias de estas revisiones varía, pero en conjunto, incluyen miles de participantes. Algunas revisiones específicas mencionan estudios con tamaños muestrales grandes, que abarcan desde decenas hasta varios cientos de participantes por estudio. Estos estudios se han realizado en diversas poblaciones, incluyendo adultos jóvenes, adultos mayores y personas con enfermedades neurodegenerativas y metabólicas.

Las principales conclusiones que se pueden resumir de los hallazgos de todas estas revisiones son las siguientes:

- **Ejercicio y neuroprotección:** el ejercicio físico regular es neuroprotector y mejora la función cognitiva.
- **Mioquinas y neuroplasticidad:** las mioquinas como FNDC5 e irisina juegan un papel significativo en la mediación de los efectos beneficiosos del ejercicio sobre el cerebro.

- ***FNDC como mediador clave:*** el (BDNF) por sus siglas en inglés, es un mediador clave de los efectos neuroplásticos del ejercicio, favoreciendo la supervivencia y crecimiento neuronal.
- ***Beneficios sistémicos:*** además de los efectos en el cerebro, el ejercicio tiene beneficios sistémicos que contribuyen a la salud metabólica general.
- ***Beneficios antiinflamatorios:*** la IL-6 liberada durante el ejercicio tiene efectos antiinflamatorios significativos, reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias.
- ***Beneficios metabólicos:*** mioquinas como la irisina e IL-6 mejoran el metabolismo al aumentar la oxidación de glucosa y lípidos, además de mejorar la sensibilidad a la insulina.

Las inconsistencias y vacíos en las evidencias observadas en estas revisiones incluyen:

- ***Mecanismos precisos desconocidos:*** aunque se conoce la relación entre ejercicio y aumento de mioquinas, los mecanismos precisos siguen sin estar completamente comprendidos.
- ***Variación en protocolos de ejercicio:*** existe una variabilidad considerable en los protocolos de ejercicio utilizados en los estudios, lo que dificulta la comparación directa entre resultados.
- ***Estudios a largo plazo limitados:*** hay una falta de estudios a largo plazo que evalúen los efectos sostenidos del ejercicio sobre la salud.
- ***Diversidad de sujetos:*** la mayoría de los estudios se centran en poblaciones específicas, dejando un vacío en la comprensión de cómo el ejercicio puede afectar a diferentes grupos demográficos y condiciones de salud.
- ***Falta de un método efectivo para la valoración en los niveles de mioquinas*** especialmente la irisina, lo cual dificulta la medición precisa y afecta la comparación de resultados entre investigaciones.

Las revisiones coinciden en que el ejercicio tiene efectos beneficiosos significativos sobre la salud general y metabólica, principalmente mediado por factores como BDNF y mioquinas como FNDC5, IL-6 e irisina. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para entender

completamente los mecanismos subyacentes, estandarizar protocolos de ejercicio y evaluar los efectos a largo plazo en diversas poblaciones.

**Tabla 4**

*Resumen de estudios sobre efectos del ejercicio en liberación de mioquinas realizados con modelos animales*

Estudio	Tipo de Animal	Mioquina	Descripción
Aguiar et al. (2011)	Ratas envejecidas	BDNF	Sesiones cortas de ejercicio mejoran la cognición y la plasticidad sináptica en ratas envejecidas al activar las vías de señalización AKT y CREB y aumentar la expresión y niveles de BDNF, sugiriendo que esta estrategia debe considerarse en estudios sobre ejercicio y envejecimiento.
Banzet et al. (2007)	Ratas Wistar machos	Musclina	La expresión de musclina está fuertemente relacionada con el fenotipo glucolítico rápido de las fibras musculares.
Barbe et al. (2015)	Ratones C57BL/6 y ratas Sprague-Dawley	Folistatina	La acción anabólica completa de la folistatina puede ser restaurada con insulina o IGF-I en condiciones de deficiencia de insulina, lo que subraya la necesidad de al menos uno de estos factores para la hipertrofia muscular. Sin ambos, la folistatina no puede estimular el crecimiento muscular.
Boström et al. (2012)	Ratones	IL-15, Fndc5/irisina, VEGFβ, Lrg1, TIMP4	La irisina inducida por el ejercicio, tiene potencial terapéutico para enfermedades metabólicas y otros trastornos debido a sus efectos sobre el metabolismo

Como la evidencia lo muestra en la tabla anterior, el ejercicio provoca múltiples beneficios para las ratas y ratones tales como: la mejora en la cognición y la plasticidad sináptica influye en la expresión de musclina promoviendo la hipertrofia muscular y aumenta la irisina que tiene efectos metabólicos sobre la oxidación de las grasas. Estos modelos utilizados en animales son importantes en la comprensión de los mecanismos desencadenantes de las mioquinas y sus efectos sobre el organismo, posteriormente pueden ser utilizados en humanos para confirmar hallazgos que aporten estrategias de abordaje (protocolos de ejercicio) para la salud.

Además, se encontraron otros estudios que serán mencionados a continuación, no se incluyeron en los análisis meta-analíticos presentados más adelante. Estos estudios se muestran solo para ilustrar las características generales de estas evidencias:

1. Allen et al., 2011: Estudio en animales (ratas).
2. Almendro et al., 2008: Estudio en animales (ratas).
3. Baker et al., 2010: Estudio en animales (ratas).
4. Braga et al., 2014: Estudio en animales (ratones).
5. Brandt et al., 2015: Estudio en animales (ratones).
6. Brunoni et al., 2008: Estudio en animales (ratas).
7. Chen et al., 2009: Estudio en animales (ratones).
8. Ding et al., 2006: Estudio en animales (ratas).
9. Eldomyaty et al., 2016: Estudio en animales (ratas).
10. Wu et al., 2008: Estudio en animales (ratones).
11. Hashemi et al., 2013: Estudio en animales (ratones).
12. De Freitas et al., 2020: Estudio en animales (ratones).
13. Eliakim et al., 1997: Estudio en animales.
14. Hoene et al., 2013: Estudio en animales.
15. Ikeda et al., 2016: Estudio en animales.
16. Kelly et al., 2009: Estudio en animales.
17. Kim et al., 2013: Estudio en animales (ratones).
18. Knudsen et al., 2014: Estudio en animales (ratones).
19. Kobiló et al., 2011: Estudio en animales (ratones).
20. Li et al., 2017: Estudio en animales (ratones).
21. Moon et al., 2013: Estudio en animales (ratones).
22. Nakajima et al., 2010: Estudio en animales.
23. Neeper et al., 1996: Estudio en animales.
24. Rosendal et al., 2005: Estudio en animales.

Un estudio reciente sobre la modulación inducida por el ejercicio de la mioquina irisina en la unidad músculo-hueso en un modelo de rata con osteoartritis postraumática ha proporcionado información valiosa sobre los efectos terapéuticos del ejercicio. Los

resultados sugieren que el ejercicio puede influir positivamente en la interacción entre músculo y hueso, mejorando potencialmente la salud ósea y muscular en condiciones de osteoartritis (Shang et al., 2024).

**Tabla 5**

*Resumen de meta-análisis incluidos en la revisión sombrilla*

Estudio	Número de Estudios	Número de Participantes	Mioquina	Intervención / Exposición	T. Efect. Glob y otros estadíst	Estadíst. Heterogeneidad	Resultado Principal
Fox et al. (2018)	10	241	Irisina	Ejercicio aeróbico agudo	SMD= 15.0% (IC 95%: 10.8 a 19.3%)	Alta $I^2 = 64%$ (IC 95%: 42% a 78%)	La concentración de irisina aumenta significativamente (15%) inmediatamente después de una sesión aguda de ejercicio en adultos. El nivel de condición física es el mejor predictor de la concentración de irisina post-ejercicio.
Dinoff et al. (2018)	6	176	BDNF	Ejercicio crónico	SMD = 0.43, 95% CI: -0.06-0.92, p = 0.09	Alta $I^2 = 76%$	No se encontraron concentraciones significativamente mayores de BDNF en sangre periférica después de una intervención de ejercicio crónico en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor
Mikó et al. (2018)	20	7209	IL-6	Niveles de IL-6	SMD = [-0.25 con 95% de intervalo de confianza (CI): -0.48, -0.02] (hombres), (-0.14 con 95% CI: -0.24, -0.03) (mujeres)	Baja $I^2 = 29.4%$	El estudio muestra una correlación negativa entre los niveles de interleucina-6 en plasma (pIL-6) y la fuerza de agarre en hombres y mujeres mayores.
Qiu et al. (2015)	12	286	Irisina	Ejercicio crónico	SMD = [-0.46 con 95% intervalo de confianza (CI): -0.76, -0.15](RCTs), SMD = [-0.4 con 95% intervalo de confianza (CI): -0.30, 0.23](NRSs)	Baja (RCTs): $I^2 < 1%$ , $p = 0.80$ , (NRSs): $I^2 < 1%$ , $p = 0.92$	El ejercicio crónico se asoció con una disminución moderada y significativa en los niveles circulantes de irisina en los ensayos controlados aleatorizados, mientras que, en los estudios no aleatorizados, el efecto fue trivial y no significativo.

Los cuatro meta-análisis revisados presentan aspectos concurrentes en lo que respecta a evaluar los efectos del ejercicio físico sobre diversas mioquinas y resultados de salud. Todos destacan la importancia del ejercicio físico, ya sea agudo o crónico, en la modulación de factores biológicos y su impacto en la salud. Además, se observa una variabilidad en términos de intervención, heterogeneidad y significancia estadística, lo que resalta la complejidad en la interpretación de los efectos del ejercicio sobre la salud.

Las variables principales estudiadas en estos estudios incluyen el tipo de ejercicio: Aeróbico agudo o crónico. Los biomarcadores (mioquinas) como la Irisina, FNDC (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro), IL-6 (Interleucina-6) y los resultados medidos mediante los cambios en las concentraciones de las mioquinas en sangre periférica.

En el caso de los resultados y tamaños de efecto promedio Fox et al. (2018), encontró un aumento significativo del 15% en la concentración de irisina inmediatamente después del ejercicio aeróbico agudo (SMD=15.0%, IC 95%: 10.8 a 19.3%). Por otra parte, Dinoff et al. (2018), reporta no haber encontrado aumentos significativos en las concentraciones de BDNF después del ejercicio crónico en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (SMD=0.43, IC 95%: -0.06 a 0.92,  $p=0.09$ ). Además, Mikó et al. (2018); muestra en su estudio una correlación negativa entre los niveles de IL-6 en plasma y la fuerza de agarre en hombres y mujeres mayores (SMD=-0.25, IC 95%: -0.48 a -0.02 para hombres; SMD=-0.14, IC 95%: -0.24 a -0.03 para mujeres). También Qiu et al. (2015), indica que el ejercicio crónico se asoció con una disminución moderada y significativa en los niveles de irisina en ensayos controlados aleatorizados (SMD = -0.46), mientras que en los estudios no aleatorizados el efecto fue trivial y no significativo (SMD = -0.04). La baja heterogeneidad en ambos casos sugiere resultados consistentes dentro de cada tipo de estudio. Es importante comprender que la discrepancia entre los RCTs y los NRSs puede deberse a diferencias en la calidad del diseño del estudio, la capacidad de controlar confusores o la metodología utilizada para medir los niveles de irisina.

La heterogeneidad reportada en dos de los meta-análisis es alta Fox et al. (2018): ( $I^2=64%$ , IC 95%: 42% a 78%) y Dinoff et al. (2018): ( $I^2=76%$ ), mientras que Mikó et al. (2018): ( $I^2=29.4%$ ) y Qiu et al. (2015): 1% tanto para los ensayos controlados aleatorizados (RCTs) como para los estudios no aleatorizados (NRSs), indicando una baja heterogeneidad

Entre las cuatro evidencias meta-analíticas mencionadas existe diferencia en la forma de manejar las variables moderadoras, en el caso de Fox et al. (2018) se considera el nivel de condición física como un predictor importante de la concentración de irisina post-ejercicio. Dinoff et al. (2018), no especifica análisis de subgrupos o metarregresión y Mikó et al. (2018), no especifica análisis de subgrupos o metarregresión. Qiu et al. (2015) realizó análisis de subgrupos para evaluar el impacto de diferentes modalidades de ejercicio (entrenamiento de resistencia, endurance o combinado) sobre los niveles de irisina y metarregresión para explorar si variables como la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) basal, los niveles iniciales de irisina y la duración del entrenamiento se asociaban con los cambios en los niveles de irisina.

El volumen estimado de sujetos en estos meta-análisis varía, para Fox et al. (2018) es de 241 participantes entre sus 10 estudios, Dinoff et al. (2018) valora a 176 participantes de 6 investigaciones incluidas, Mikó et al. (2018) reporta 7209 participantes para sus 20 estudios y Qiu et al. (2015) evaluó 286 participantes de sus 12 estudios.

Entre las conclusiones más importantes de estos meta-análisis se puede mencionar que el ejercicio aeróbico agudo aumenta significativamente los niveles de irisina. Por otra parte, no se observaron aumentos significativos de BDNF en respuesta al ejercicio crónico en pacientes con trastorno depresivo, también, existe una correlación negativa entre los niveles de IL-6 y la fuerza de agarre en personas mayores. Además, el ejercicio crónico se asoció con una disminución en los niveles circulantes de irisina.

En conjunto, los resultados muestran que el efecto del ejercicio sobre la liberación de mioquinas no es uniforme y depende de varios factores, incluidos el tipo de ejercicio (agudo vs. crónico), la condición de los participantes y la calidad del diseño del estudio. Aunque estos meta-análisis proporcionan evidencia sobre los efectos del ejercicio en diversas mioquinas, persisten vacíos en cuanto a la heterogeneidad de los estudios y la variabilidad de los resultados.

**Tabla 6***Evaluación de calidad de los meta-análisis mediante AMSTAR-2*

Estudio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Fox et al. (2018)	si	no	si	si	si	no	no	si	no	no	si	no	no	si	si	si
Dinoff et al. (2018)	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no	si	si	si	si	si	si
Mikó et al. (2018)	si	no	si	si	si	si	no	si	si	no	si	si	si	si	si	si
Qiu et al. (2015)	si	si	si	si	si	si	no	si	si	si	si	si	si	si	si	si

**Notas:** 1: ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen componentes PICO? 2: ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo? 3: ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión? 4: ¿Los autores de la revisión usaron la estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva? 5: ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado? 6: ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos la extracción de datos por duplicado? 7: ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? 8: ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? 9: ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión? 10: ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión? 11: ¿Los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? 12: Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia? 13: ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión? 14: ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? 15: Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? 16: ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflictos de interés, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

El análisis detallado de la Tabla 6, que evalúa la calidad de los meta-análisis mediante AMSTAR-2, permite extraer varias conclusiones relevantes sobre la confianza en la evidencia y las debilidades observadas en estos estudios.

La evidencia de los meta-análisis presenta un nivel de confianza variado. Los aspectos más sólidos se basan en el uso de metodologías rigurosas, como la utilización de modelos de efectos aleatorios y métodos de ponderación adecuados para manejar la heterogeneidad entre estudios. Los autores también consideraron el riesgo de sesgo utilizando herramientas adaptadas como el STROBE y la herramienta de Riesgo de Sesgo de Cochrane, además de realizar pruebas para evaluar el sesgo de publicación, como el gráfico de embudo y la prueba de Egger.

El análisis de la revisión de Fox et al. (2018) revela una calidad de evidencia baja, afectada por importantes limitaciones en cuanto a transparencia y rigurosidad metodológica, lo cual compromete la solidez y fiabilidad de los hallazgos reportados en el meta-análisis. En primer

lugar, no se proporcionó una declaración explícita que indicara que los métodos de la revisión fueron establecidos de antemano, lo que genera dudas sobre la planificación y estructura del estudio. Además, no se menciona la existencia de un protocolo registrado previamente, lo que podría haber brindado mayor transparencia sobre los procedimientos seguidos (ítem 2).

En relación con la extracción de datos, aunque el documento detalla el proceso de codificación de características de los estudios, participantes, protocolos de ejercicio y mediciones de irisina, no se especifica si la extracción fue realizada de forma independiente por dos revisores. Este aspecto es crucial para reducir errores y sesgos durante la recopilación de datos (ítem 6).

En cuanto a la selección de los estudios incluidos en el meta-análisis, los autores revisaron inicialmente 309 artículos y finalmente incluyeron solo 10 estudios. Sin embargo, no se presentó una lista detallada de los estudios que fueron excluidos ni se justificaron las razones específicas para dichas exclusiones, lo cual dificulta la evaluación de la exhaustividad y objetividad del proceso de selección (ítem 7).

Respecto a la evaluación del riesgo de sesgo, los autores no emplearon una técnica sistemática ni herramientas estándar, como la herramienta Cochrane, para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales. Si bien se realizaron pruebas para detectar sesgo de publicación, como el funnel plot y la prueba de Egger, estas medidas no sustituyen una evaluación formal del riesgo de sesgo en cada estudio (ítem 9).

La omisión de información sobre las fuentes de financiación de los estudios incluidos también representa una limitación. Aunque se menciona el apoyo financiero de los autores de la revisión, la falta de detalles sobre el financiamiento de los estudios analizados impide evaluar la posible influencia de estas fuentes en los resultados reportados (ítem 10).

Además, no se realizó una evaluación formal del impacto del riesgo de sesgo en los estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis. Si bien se reconoció la presencia de heterogeneidad y se llevaron a cabo pruebas para identificar sesgo de publicación, estas acciones no reemplazan una evaluación exhaustiva del riesgo de sesgo y su impacto potencial en los resultados combinados (ítem 12).

Finalmente, los autores no abordaron explícitamente el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar o discutir los hallazgos del meta-análisis. Aunque la discusión consideró la heterogeneidad de los estudios y el posible sesgo de publicación, no se discutió cómo el riesgo de sesgo podría haber afectado la validez de los resultados obtenidos (ítem 13).

En el metaanálisis realizado por Dinoff et al. (2018) sobre el efecto del ejercicio en las concentraciones de BDNF en pacientes con trastorno depresivo mayor, no se reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos (ítem 10). La ausencia de esta información puede ser relevante al evaluar el riesgo potencial de sesgo, ya que el financiamiento de los estudios primarios podría influir en los resultados o en la interpretación de estos. A pesar de que los autores declararon no tener conflictos de interés en relación con la revisión, no abordaron si los estudios individuales analizados pudieron haber sido financiados por organizaciones con un interés particular en los resultados.

En el artículo de Mikó et al. (2018), que examina las diferencias de género en los efectos de la interleucina-6 (IL-6) sobre la fuerza de agarre en personas mayores, se abordan aspectos clave relacionados con la metodología y la transparencia en el proceso de la revisión sistemática y el meta-análisis. En cuanto al registro de los métodos y protocolo preestablecido, el informe de Mikó et al. no contiene una declaración explícita que indique que se estableció un protocolo registrado con anterioridad al inicio de la revisión sistemática (ítem 2). Aunque los autores señalan que siguieron las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) y MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology), el artículo aclara que no se registró un protocolo formal para este meta-análisis.

Respecto a la exclusión de estudios y la justificación de estas exclusiones, el proceso de selección en la revisión de Mikó et al. comenzó con la identificación de 468 registros, de los cuales se excluyeron 181 tras la revisión de los textos completos. Las razones generales para la exclusión incluyeron la falta de datos suficientes de los participantes, la inadecuación de la edad respecto a los criterios de inclusión, o la presencia de comorbilidades que podían influir en los resultados (ítem 7). Sin embargo, el artículo no proporciona una lista detallada de los estudios descartados ni una justificación específica para cada caso.

En lo referente a las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión, el análisis realizado por Mikó et al. no proporciona información sobre la financiación de los estudios individuales considerados en el meta-análisis (ítem 10). Si bien el artículo menciona que la financiación del propio meta-análisis fue proporcionada por el gobierno húngaro y la Universidad de Pécs, no se detalla cómo fueron financiados los estudios primarios que formaron parte de la revisión.

Para la investigación de Qiu et al. (2015) establecieron criterios claros de inclusión y exclusión para su revisión, pero no proporcionaron una lista específica de estudios excluidos ni justificaron detalladamente cada una de las exclusiones realizadas (ítem 7). En su lugar, se limitaron a explicar las razones generales por las cuales ciertos tipos de estudios no fueron considerados, lo cual incluye revisiones, estudios transversales, investigaciones no realizadas en humanos, artículos no escritos en inglés o aquellos con datos insuficientes para el análisis.

En términos generales, los meta-análisis revisados presentan una base sólida en varios aspectos metodológicos clave, como la búsqueda exhaustiva de literatura, la selección y extracción de datos y el uso de técnicas estadísticas apropiadas. Sin embargo, áreas como la predefinición de métodos, la justificación de exclusiones y la evaluación del impacto del sesgo en los resultados necesitan ser atendidas en futuros meta-análisis para aumentar la confianza en las conclusiones obtenidas. Al abordar estas debilidades, se podría mejorar la calidad y la fiabilidad de los meta-análisis en el campo.

**Tabla 7**

*Resumen de los estudios incluidos en los análisis meta-analíticos sobre efectos agudo y crónico del ejercicio en liberación de mioquinas*

Estudio	N° de Sujetos	Tipo de Ejercicio	Protocolo de Ejercicio	Tipo de Mioquina	Resultados Principales
Marcucci-Barbosa et al. (2020)	9	Carrera de 10 km	Carrera de 10 km a la mejor velocidad posible. Muestras de sangre tomadas antes, inmediatamente después y 24 horas después del ejercicio.	IL-6, IL-15, Irisina, FABP3, BDNF, Fractalkine, FSTL, Osteonectina	Aumento en los niveles plasmáticos de diversas mioquinas inmediatamente después del ejercicio.
Anastasilakis et al. (2014)	122	Ejercicio aeróbico	Carrera al aire libre a paso constante durante 30 min.	Irisina	Asociación positiva entre niveles de irisina y masa corporal magra.
Löffler et al. (2015)	28	Ejercicio corto e intenso	Programa físico de 30 min incluyendo trote, gimnasia y esprints.	Irisina	Aumento en los niveles de irisina sérica en un 70% de los participantes.
Norheim et al. (2013)	26	Ejercicio aeróbico y de resistencia	12 semanas de entrenamiento combinado de resistencia y fuerza, 4 sesiones por semana. Muestras antes y después del período de intervención.	Irisina	Aumento agudo de irisina inmediatamente después del ejercicio agudo, reducción en respuesta a 12 semanas de entrenamiento.
Nygaard et al. (2015)	9	Entrenamiento de intervalos y fuerza	Muestras de sangre tomadas antes y después del ejercicio, y 1h, 2h, 4h, 6h y 24h post-ejercicio.	Irisina	Aumentos transitorios en las concentraciones de irisina en sangre después de ejercicios de resistencia y fuerza.

*Continúa en página siguiente.*

Continuación de tabla 7. Viene de página anterior.

Estudio	N° de Sujetos	Tipo de Ejercicio	Protocolo de Ejercicio	Tipo de Mioquina	Resultados Principales
Aydin et al. (2013)	41	Ejercicio moderado al aire libre	Carrera de 5.5 km en 45 min.	Irisina	Cambios en las concentraciones de irisina en suero y saliva antes y después del ejercicio en sujetos obesos y de peso normal.
Huh et al. (2015)	20	HIIE, CME, RE	Varias sesiones de ejercicio (intervalos, continua, resistencia)	Irisina	Aumento inmediato de irisina después de HIIE, CME, y RE. Disminución una hora después.
Görgens et al. (2015)	32	Ejercicio de resistencia y fuerza	Ejercicio de resistencia (ciclismo), ejercicio de fuerza (7 ejercicios a 8 RM), combinación de fuerza y resistencia por 12 semanas.	CHI3L1	Aumento de CHI3L1 después de ejercicio agudo y tras intervención de 12 semanas.
Coletta et al. (2021)	33	HIIT, MICT	HIIT: 4x4 min a 90-100% HRmax, MICT: ejercicio continuo a 60-70% HRmax, UC: material educativo.	Irisina, Oncostatin M (OSM), IL-15, IL-6, Osteonectina	Efectos del HIIT y MICT en la función de células NK y mioquinas circulantes en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama.
Agarwal et al. (2017)	24	Ejercicio de resistencia	Ejercicio concéntrico y excéntrico en cinta y con mancuernas.	IL-6	Aumento significativo en IL-6 y otros parámetros cardiovasculares después de ambos tipos de ejercicio.

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 7. Viene de página anterior.

Estudio	N° de Sujetos	Tipo de Ejercicio	Protocolo de Ejercicio	Tipo de Mioquina	Resultados Principales
Bruunsgaard et al. (1997)	9	Ejercicio en bicicleta	Dos pruebas de bicicleta de alta intensidad (concéntrica y excéntrica).	Interleucina-6 (IL-6)	Aumento significativo de IL-6 después de ejercicio excéntrico.
Düzova et al. (2018)	25	Step-aerobics, jogging-walking	12 semanas de ejercicios, 5 días a la semana.	TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-15, IL-17, IL-18	Diferencias significativas en niveles de mioquinas y adipocinas después del ejercicio.
Garneau et al. (2020)	11	Ciclismo de moderada intensidad	Ejercicio en bicicleta estacionaria durante 60 minutos al 60% de VO <sub>2</sub> peak.	FGF21, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18	Cambios en las concentraciones de mioquinas en plasma después de un ejercicio agudo en mujeres obesas y no obesas.
Roh et al. (2020)	20	Taekwondo	Entrenamientos de Taekwondo de 60 min, 5 veces por semana durante 16 semanas.	IL-15, BDNF, Irisina, Myostatin	Mejoras en fuerza muscular, flexibilidad, y capacidad de salto; variaciones en niveles de mioquinas.
Kabak et al. (2018)	20	Pruebas anaeróbicas de Wingate	Cuatro pruebas de Wingate de 30 seg cada una, con 4 min de descanso entre cada prueba.	Irisina, Miostatina	Disminución de irisina y aumento de miostatina inmediatamente después del ejercicio.

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 7. Viene de página anterior.

Estudio	N° de Sujetos	Tipo de Ejercicio	Protocolo de Ejercicio	Tipo de Mioquina	Resultados Principales
Archundia-Herrera et al. (2017)	30	Ciclismo y HIIT	Ciclismo al 65% FCmax durante 40 min; HIIT: seis series de 1 min al 85-95% FCmax con 1 min de recuperación.	Irisina	Aumento significativo en irisina muscular después de HIIT, no cambios significativos en irisina plasmática.
Miyamoto et al. (2021)	19	Ciclismo en ergómetro	Cuatro intervenciones: descanso completo, 30 minutos al 40% del VO2max, 30 minutos al 60% del VO2max, y 45 minutos al 40% del VO2max.	SPARC	Solo el ejercicio a 60% del consumo máximo de oxígeno (VO2max) incrementó significativamente e los niveles de SPARC en suero. Hubo correlaciones significativas entre los cambios en los niveles de SPARC y las concentraciones de lactato.
Blizzard et al. (2017)	11	Ejercicio aeróbico y ejercicio de resistencia	Ejercicio aeróbico: 45 min al 60% de la reserva de frecuencia cardíaca. Ejercicio de resistencia: 4 sets de 12-15 repeticiones al 60-65% de 1-RM con 5 ejercicios.	Irisina	Irisina aumentó significativamente durante ejercicio aeróbico agudo, pero no durante ejercicio de resistencia. El aumento de irisina durante ejercicio aeróbico se asoció con mejoras en la sensibilidad a la insulina tras 6 semanas de entrenamiento de resistencia.

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 7. Viene de página anterior.

Estudio	N° de Sujetos	Tipo de Ejercicio	Protocolo de Ejercicio	Tipo de Mioquina	Resultados Principales
Dünnwald et al. (2019)	14	HIT y CMT	HIT: 4 semanas, 3 veces por semana, 5 intervalos de 4 minutos al 90-95% de FCmax, con 3 minutos de recuperación activa al 70% de FCmax. CMT: 4 semanas, 3 veces por semana, 50.3 minutos a una intensidad moderada del 70% de FCmax.	Irisina	El entrenamiento de alta intensidad (HIT) aumentó significativamente las concentraciones de irisina en plasma ( $p = 0.049$ ), mientras que el entrenamiento de intensidad moderada continua (CMT) no mostró cambios significativos.
Daskalopoulou et al. (2014)	35	Tres protocolos de ejercicio	Carga máxima: protocolo de Bruce modificado en cinta de correr hasta el agotamiento; carga relativa: 70% de VO <sub>2</sub> máx por 10 min en cinta de correr; carga absoluta: 75 W por 10 min en cicloergómetro.	Irisina	Los niveles de irisina en plasma aumentaron progresivamente en respuesta a cargas de ejercicio crecientes en sujetos jóvenes, sanos y activos.

El análisis de la tabla resumen de estudios incluidos en el meta-análisis revela varios aspectos importantes.

La cantidad total de sujetos humanos varía ampliamente entre los estudios, con un rango que va desde 9 hasta 122 sujetos por estudio. Esta variabilidad en el tamaño de muestra puede influir en la generalización de los resultados. Los estudios incluyen sujetos de diversas edades, aunque la información específica sobre el rango de edades no siempre está detallada. En los estudios donde se menciona, se incluyen tanto adultos jóvenes como mayores, lo que sugiere una amplia representación de edades. La proporción de mujeres y hombres también varía según el estudio. Algunos estudios incluyen solo hombres, otros solo mujeres y algunos tienen una mezcla de ambos. En general, hay una representación equilibrada de géneros en los estudios revisados.

Se identifican múltiples tipos de ejercicios aeróbicos, incluyendo carrera, ejercicio en cinta, ciclismo y entrenamiento aeróbico en general. Estos tipos de ejercicio son utilizados para evaluar los efectos agudos y crónicos en la liberación de mioquinas. Los ejercicios anaeróbicos incluyen entrenamientos de fuerza (levantamiento de pesas), HIIT (High-Intensity Interval Training) y pruebas de Wingate (test anaeróbico diseñado para medir la capacidad anaeróbica de una persona). Estos ejercicios son cruciales para estudiar cómo las mioquinas responden a diferentes formas de ejercicio intenso. La mayoría de los estudios reportan efectos agudos del ejercicio sobre la liberación de mioquinas, observando cambios inmediatos en las concentraciones plasmáticas post-ejercicio. También se encuentran estudios que evalúan los efectos crónicos del ejercicio, con intervenciones que van desde semanas hasta meses. Estos estudios analizan cómo el entrenamiento regular impacta la liberación sostenida de mioquinas.

Una gran parte de los estudios se realiza en sujetos saludables, lo que permite establecer una línea base sobre la respuesta típica de las mioquinas al ejercicio. Algunos estudios incluyen sujetos con condiciones específicas de salud, como obesidad, riesgo de cáncer de mama, o síndrome metabólico, permitiendo analizar cómo estas condiciones modulan la respuesta de las mioquinas al ejercicio.

Se incluyen estudios con sujetos no activos físicamente, evaluando cómo la introducción de ejercicio afecta la liberación de mioquinas en individuos previamente sedentarios. Los estudios también contemplan a sujetos físicamente activos, observando cómo su entrenamiento continuo influye en los niveles de mioquinas y otras variables fisiológicas.

Los estudios incluidos en el meta-análisis cubren una amplia gama de tipos de ejercicio, poblaciones de estudio y efectos medidos, proporcionando una visión comprensiva de cómo el ejercicio afecta la liberación de mioquinas tanto en el corto como en el largo plazo, en diferentes condiciones de salud y niveles de actividad física.

**Tabla 8**

*Evaluación de calidad de los estudios incluidos en los análisis meta-analíticos mediante PEDro*

Estudio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
Marcucci-Barbosa et al. (2020)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	4
Anastasilakis et al. (2014)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4
Löffler et al. (2015)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
Norheim et al. (2013)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
Nygaard et al. (2015)	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	6
Aydin et al. (2013)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Huh et al. (2015)	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	6
Görgens et al. (2015)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Coletta et al. (2021)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7
Agarwal et al. (2017)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Bruunsgaard et al. (1997)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4
Düzova et al. (2018)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Garneau et al. (2020)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Roh et al. (2020)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7
Kabak et al. (2018)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Archundia-Herrera et al. (2017)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7
Miyamoto et al. (2021)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7
Blizzard et al. (2017)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
Dünnwald et al. (2019)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Daskalopoulou et al. (2014)	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	8

La tabla 8 PEDro proporciona una evaluación detallada de la calidad de los estudios incluidos en los análisis meta-analíticos. A continuación, se presenta una síntesis de los aspectos más relevantes:

### ***Validez Interna***

Los estudios incluidos en la tabla han sido evaluados en 11 criterios diferentes de validez interna. De estos criterios, se observa que ningún estudio cumple con todos los criterios simultáneamente. Esto indica que hay variaciones significativas en la calidad metodológica entre los estudios.

#### ***Criterios de Validez interna incumplidos:***

Los criterios más comúnmente incumplidos son el 3 (Asignación oculta), el 5 (Cegamiento del participante) y el 6 (Cegamiento del terapeuta). Ningún estudio cumple consistentemente con estos criterios.

Otros criterios como el 7 (Cegamiento del evaluador) también muestran un alto grado de incumplimiento.

### ***Validez externa***

En cuanto a la validez externa, que se refiere a la generalización de los resultados, también se observan incumplimientos en varios criterios. Se infiere que los estudios pueden tener limitaciones en la aplicabilidad de sus resultados a diferentes poblaciones o contextos.

#### ***Criterios de validez externa incumplidos:***

Específicamente, el criterio 8 (Medición de al menos un resultado clave en más del 85% de los sujetos inicialmente asignados al grupo) y el criterio 9 (Análisis de intención de tratar) muestran incumplimientos en varios estudios.

Estos incumplimientos pueden indicar sesgos en la selección de muestras y en la interpretación de los resultados, afectando así la generalización de los hallazgos.

## ***Conclusiones Específicas***

### ***Estudios con mayor cumplimiento:***

Los estudios de Coletta et al. (2021), Roh et al. (2020), Archundia-Herrera et al. (2017), Miyamoto et al. (2021), y Daskalopoulou et al. (2014) muestran un mayor cumplimiento general con una puntuación de 7 u 8.

### ***Estudios con menor cumplimiento:***

Los estudios de Marcucci-Barbosa et al. (2020), Anastasilakis et al. (2014), y Bruunsgaard et al. (1997) tienen las puntuaciones más bajas (4), indicando mayores deficiencias en términos de validez interna.

### ***Observaciones sobre validez interna:***

La falta de asignación oculta y el cegamiento del participante son problemas recurrentes que pueden introducir sesgos y afectar la calidad de los estudios.

La falta de características iniciales comparables también es un problema que puede afectar la validez de las conclusiones derivadas de los estudios.

### ***Observaciones sobre validez externa:***

La falta de análisis de intención de tratar y la baja retención de participantes en algunos estudios pueden limitar la aplicabilidad de los resultados.

En general, los estudios incluidos en el meta-análisis presentan variaciones significativas en la calidad metodológica. Hay una tendencia hacia el incumplimiento de criterios clave de validez interna y externa, lo que puede afectar la fiabilidad y generalización de los resultados. Los estudios con puntuaciones más altas en la escala PEDro proporcionan resultados más robustos, mientras que aquellos con puntuaciones más bajas presentan mayores riesgos de sesgo.

**Tabla 9**

*Resumen de meta-análisis intra grupos (pre vs. post test). Efecto agudo del ejercicio sobre liberación de mioquinas en plasma sanguíneo*

Mioquina	<i>k</i>	<i>TEpp</i>	<i>EE</i>	95%IC		<i>Q</i>	<i>I</i> <sup>2</sup>	Egger ( <i>p</i> )
				Inf.	Sup.			
Irisina	20	0.61	0.20	0.23	1.00	109.01 ( <i>p</i> <0.001)	87.47%	<i>p</i> =0.019
IL6	7	5.44	2.32	0.89	9.99	96.92 ( <i>p</i> <0.001)	99.38%	<i>p</i> <0.001
IL15	5	0.35	0.37	-0.37	1.07	22.35 ( <i>p</i> <0.001)	83.44%	<i>p</i> =0.163
Osteonectina	4	0.11	0.23	-0.33	0.56	7.68 ( <i>p</i> =0.053)	60.67%	<i>p</i> =0.104
OSM	2**	-0.03	0.21	-0.45	0.39	0.08 ( <i>p</i> =0.784)	0%	<i>p</i> =0.784
IL18	2*	-0.56	0.23	-1.01	-0.11	5.62 ( <i>p</i> =0.018)	82.21%	<i>p</i> =0.018
IL17	2*	0.53	0.22	0.11	0.96	1.37 ( <i>p</i> =0.242)	27.04%	<i>p</i> =0.242
IL7	2**	0.11	0.23	-0.34	0.57	5.81 ( <i>p</i> =0.016)	82.78%	<i>p</i> =0.016
Miostatina	1 <sup>a</sup>	5.11	1.14	2.88	7.34	---	---	---
CHI3L1	1 <sup>b</sup>	3.39	0.82	1.78	5.00	---	---	---

*Notas.* *k*: cantidad de *TE* individuales con los que se obtuvo *TEpp*. *TEpp*: tamaño de efecto promedio ponderado. *EE*: error estándar. \*Ambos *TE* son del mismo estudio (Düzova et al., 2018). \*\*Ambos *TE* son del mismo estudio (Coletta et al., 2021). <sup>a</sup>Solo el estudio de Kabak et al. (2018) reportó datos. <sup>b</sup>Solo el estudio de Görgens et al. (2015) reportó datos. Los meta-análisis con *k*=2 se realizaron con modelo de efectos fijos.

**Tabla 10**

*Resumen de análisis meta-analítico intra grupos (pre vs. post test). Efecto crónico del ejercicio sobre liberación de mioquinas en plasma sanguíneo*

Mioquina	<i>k</i>	<i>TEpp</i>	<i>EE</i>	95%IC		<i>Q</i>	<i>I</i> <sup>2</sup>	Egger ( <i>p</i> )
				Inf.	Sup.			
Irisina	4	-0.10	0.14	-0.36	0.17	4.15 ( <i>p</i> =0.246)	36.69%	<i>p</i> =0.045
IL6	---	---	---	---	---	---	---	---
IL15	1 <sup>a</sup>	0.05	0.29	-0.52	0.62	---	---	---
Osteonectina	---	---	---	---	---	---	---	---
OSM	---	---	---	---	---	---	---	---
IL18	---	---	---	---	---	---	---	---
IL17	---	---	---	---	---	---	---	---
IL7	---	---	---	---	---	---	---	---
Miostatina	1 <sup>a</sup>	0.09	0.29	-0.48	0.66	---	---	---
CHI3L1	---	---	---	---	---	---	---	---

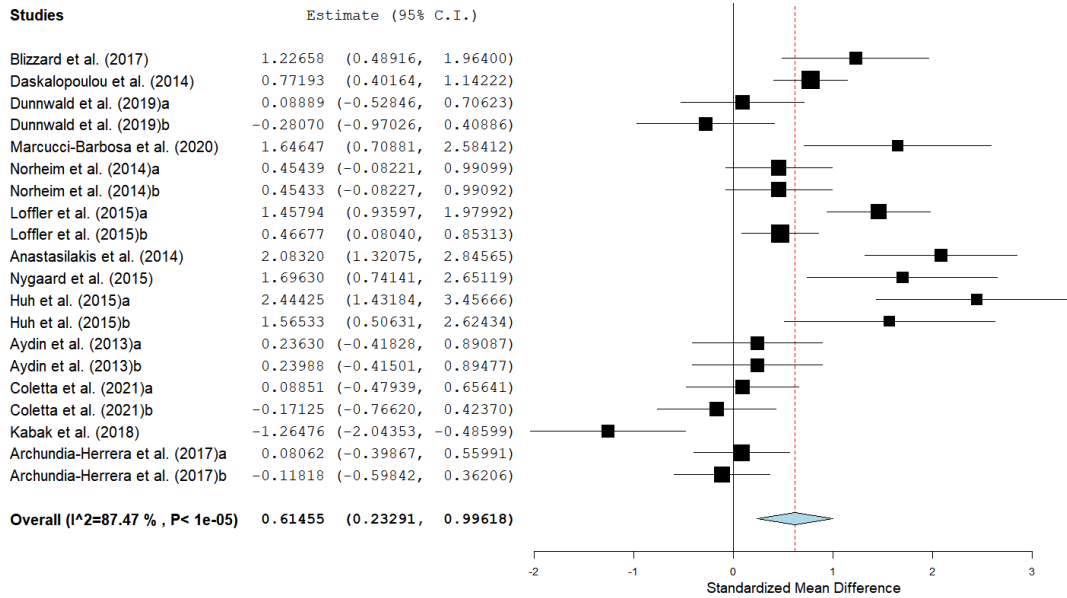
*Notas.* *k*: cantidad de *TE* individuales con los que se obtuvo *TEpp*. *TEpp*: tamaño de efecto promedio ponderado. *EE*: error estándar. <sup>a</sup>Solo el estudio de Roh et al. (2020) reportó datos.

**Resultados de los meta-análisis del efecto agudo del ejercicio sobre la liberación de mioquinas en plasma sanguíneo**

**Figura 2**

Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test).

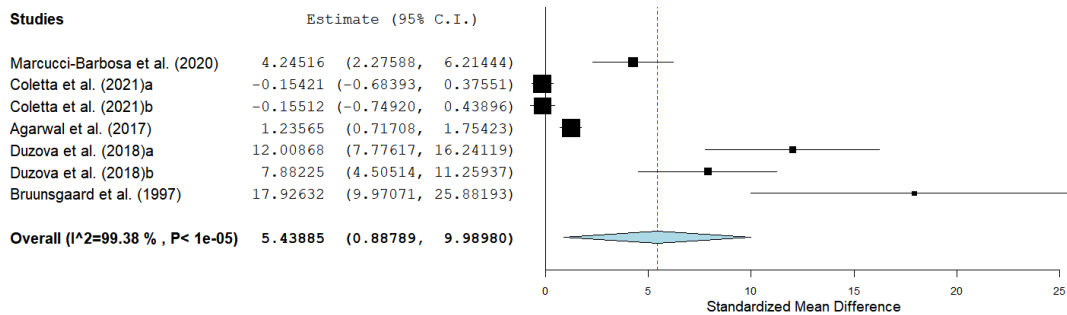
Efecto agudo del ejercicio sobre irisina



**Figura 3**

Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test).

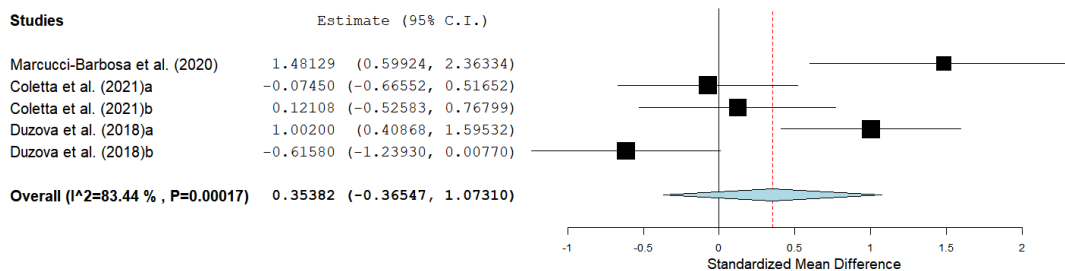
Efecto agudo del ejercicio sobre IL6



## Figura 4

Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test).

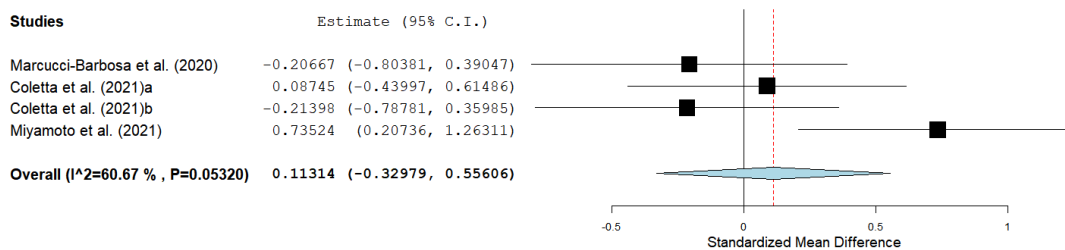
Efecto agudo del ejercicio sobre IL15



## Figura 5

Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test).

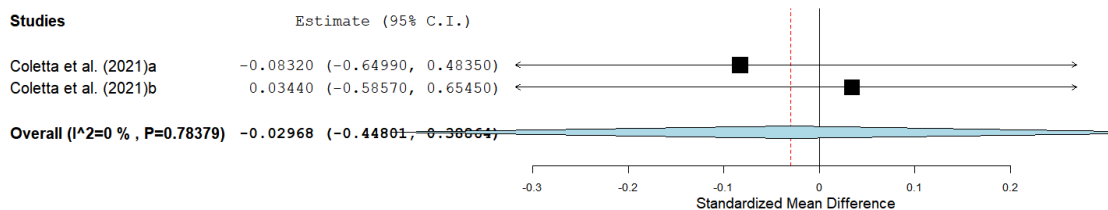
Efecto agudo del ejercicio sobre osteonectina



### Figura 6

Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test).

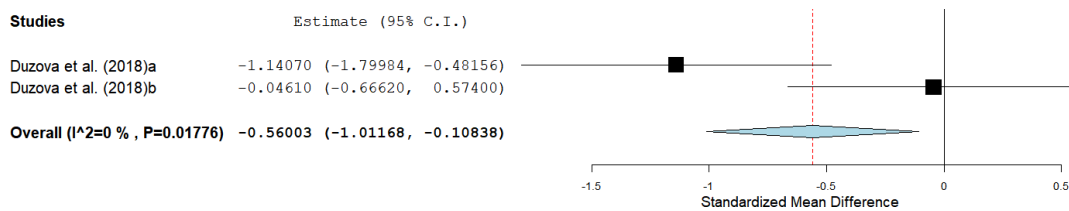
Efecto agudo del ejercicio sobre OSM



### Figura 7

Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test).

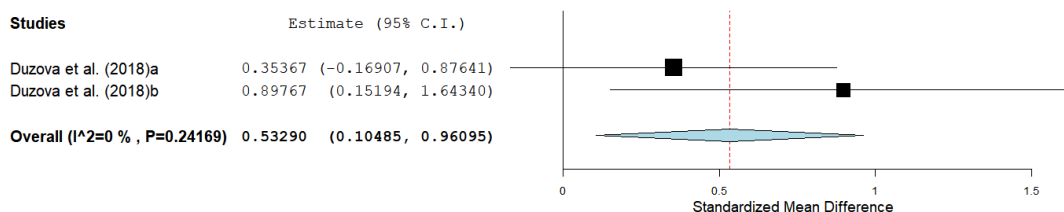
Efecto agudo del ejercicio sobre IL18



## Figura 8

Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test).

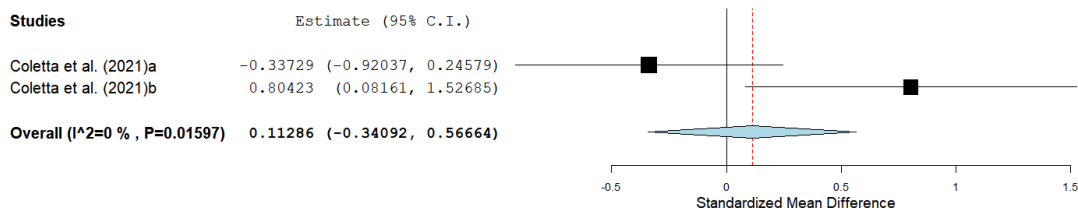
Efecto agudo del ejercicio sobre IL17



## Figura 9

Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test).

Efecto agudo del ejercicio sobre IL7



Según se muestra en la tabla 9, se pudo obtener suficientes datos en estudios relevantes, para realizar meta-análisis en ocho de las 10 mioquinas revisadas sistemáticamente en la literatura científica previa. En dos mioquinas (miostatina y CHI3LI), solo se obtuvo datos de un grupo de ejercicio para cada caso, por lo cual no se pudo realizar meta-análisis alguno. Pero la tendencia de resultados de ambos grupos, indica que el ejercicio podría tener un efecto agudo significativo en estas mioquinas, siendo necesaria mayor investigación al respecto para verificarlo.

Por otro lado, en cuatro mioquinas (OSM, IL18, IL17 e IL6) solo se pudo obtener datos de dos grupos de ejercicio para cada una, siendo los mismos procedentes de un estudio en cada

caso. Por tanto, para examinar el posible efecto agudo del ejercicio en estas mioquinas se contó con poca evidencia. Pese a ello, se realizó los meta-análisis correspondientes, mediante el modelo de efectos fijos, obteniéndose efecto agudo significativo solo para IL17. Por tanto, es probable que el ejercicio genere un efecto agudo significativo en esta mioquina, pero esto debe verificarse con más estudios. Así mismo, no se puede descartar que con mayor evidencia, se pueda observar efecto agudo significativo del ejercicio en las otras tres mioquinas de este grupo.

Finalmente, se pudo obtener más evidencia sobre otras cuatro mioquinas: osteonectina (4 *TE*), IL15 (5 *TE*), IL6 (7 *TE*) e irisina (20 *TE*), la que cuenta con mayor cantidad de estudios en la literatura revisada sistemáticamente. De estas cuatro mioquinas, solo en IL6 e irisina se obtuvo *TE* promedio distinto de cero con 95% de confianza, indicando efecto agudo significativo de aumento de ambas mioquinas por el ejercicio. Pero ambos meta-análisis tuvieron heterogeneidad relevante, según el resultado de  $Q$  (con  $p < 0.05$ ) e  $I^2$  (superior a 87% en irisina y casi del 100% en IL6), por lo que se requiere realizar análisis de variables que puedan moderar estos resultados. Esto también sucede con el meta-análisis de IL15, por lo que pese a no tener *TE* promedio significativo, dada su heterogeneidad, podría haber alguna condición en la que se pueda observar un efecto agudo significativo en esta mioquina, por lo cual también se decide correr análisis de variables moderadoras para este caso.

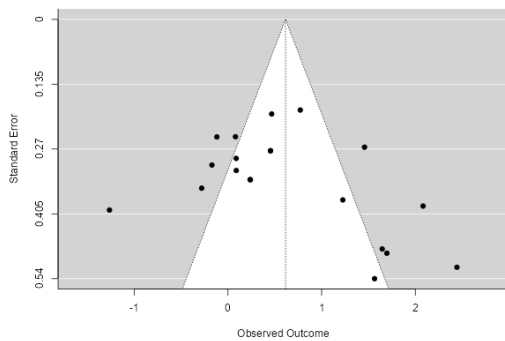
Pero un aspecto muy importante que se observa en los meta-análisis de irisina e IL6 es que ambos presentan evidencia de sesgo en sus resultados, lo cual es una amenaza importante para la fiabilidad de sus resultados. Por tanto, se procede a tratar de explicar el sesgo y controlarlo, para tener resultados ajustados, sin la influencia de sesgo que afecte su fiabilidad.

## Figura 10

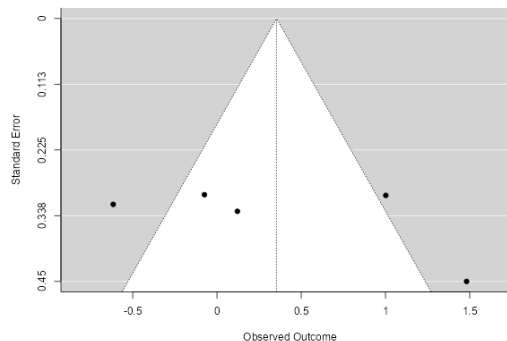
Gráficos de embudo. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test).

Efectos agudo y crónico del ejercicio sobre liberación de mioquinas

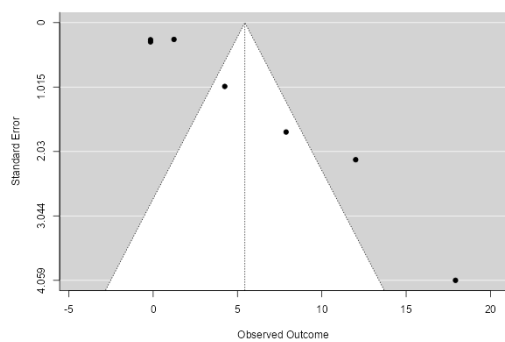
I.1. Irisina (agudo)



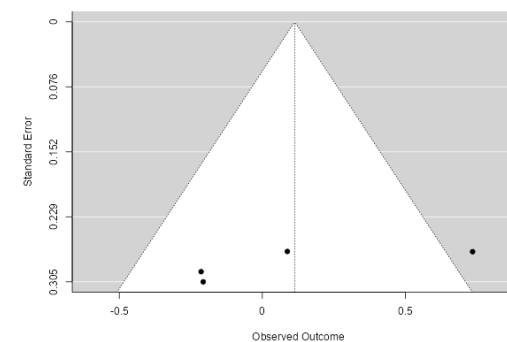
I.2. IL15 (agudo)



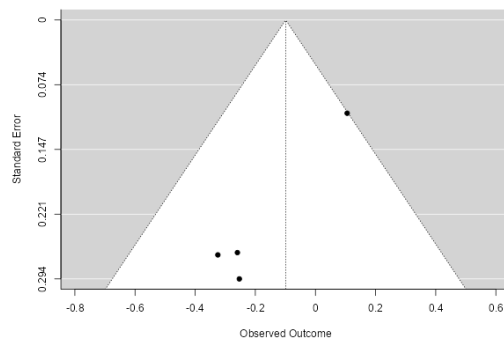
I.3. IL6 (agudo)



I.4. Osteonectina (agudo)



I.5. Irisina (crónico)



Nota. El gráfico de embudo de los efectos agudos de las mioquinas IL7, IL17, IL18 y OSM, no se realizó por haber solo dos TE.

**Resultados de análisis de variables moderadoras de los meta-análisis de efecto agudo del ejercicio sobre liberación de mioquinas en plasma sanguíneo**

**Moderadoras continuas**

**Tabla 11**

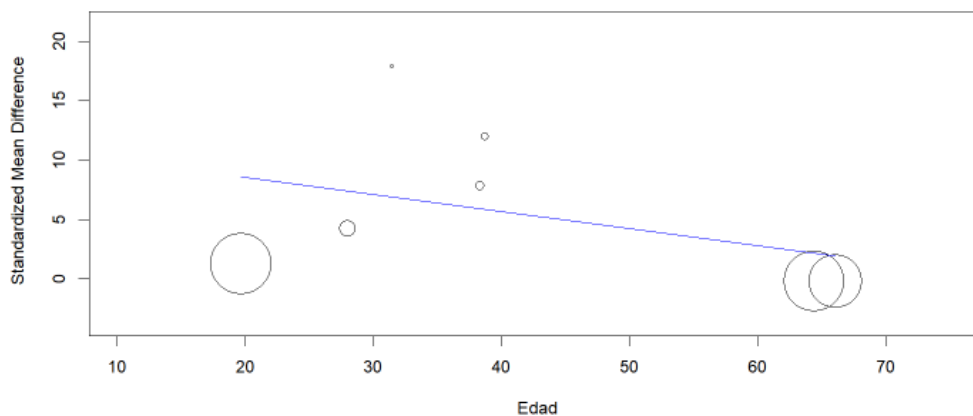
*Metaregresión. Seguimiento de variables moderadoras. Efecto agudo del ejercicio sobre liberación de mioquinas en plasma sanguíneo*

Mioquina	Moderadora	k	Beta	EE	95%IC	
					Inf.	Sup.
<i>Efecto agudo:</i>						
IL6	Edad	7	-0.14	0.14	-0.42	0.13
IL15	Edad	5	-0.03	0.03	-0.07	0.02
Irisina	Edad	20	-0.01	0.01	-0.03	0.01

*Nota.* En el caso de IL7 e IL18, no se realizó análisis de seguimiento de variables moderadoras, pese a su evidencia de heterogeneidad, pues se trataba de solo 2 TE en cada caso y además, ambos TE de cada mioquina, procedían de un mismo estudio (Düzova et al., 2018 para IL18, Coletta et al., 2021, IL7).

**Figura 11**

*Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto agudo del ejercicio sobre IL6. Variable moderadora “edad”*

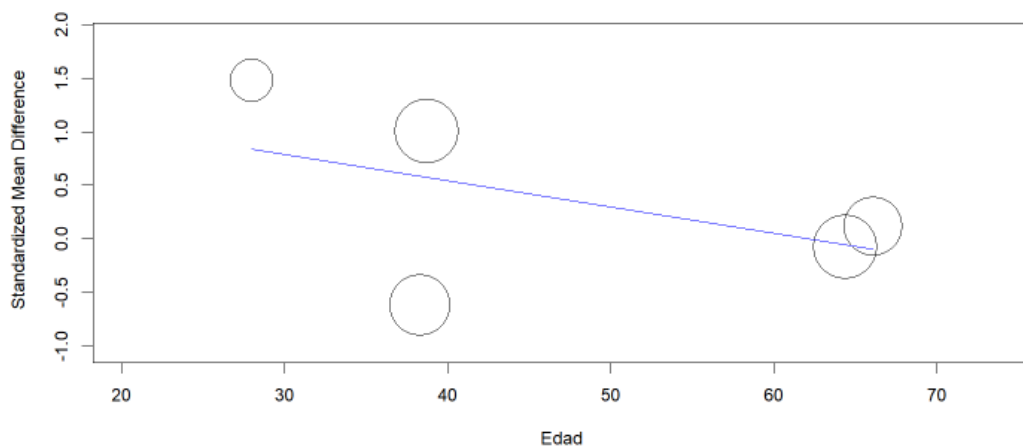


En la tabla anterior (tabla 11) se aprecia que para ninguna de las mioquinas examinadas (IL6, IL15 e irisina) hubo efecto moderador significativo de la edad de los participantes sobre la magnitud de los respectivos TE. Pese a las tendencias observadas en los respectivos gráficos de dispersión (figuras 11, 12 y 13) se observa que conforme aumenta la edad tiende a ser menor la magnitud de los efectos agudos en cada una de esas mioquinas, estas tendencias no son estadísticamente significativas para la muestra de estudios meta-analizada.

### Figura 12

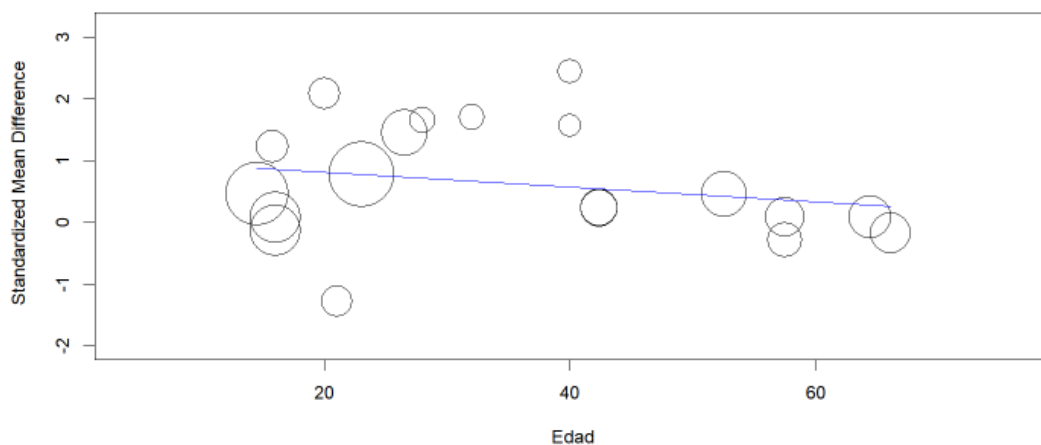
*Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto agudo del ejercicio sobre IL15.*

*Variable moderadora “edad”*



### Figura 13

Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.  
Variable moderadora “edad”

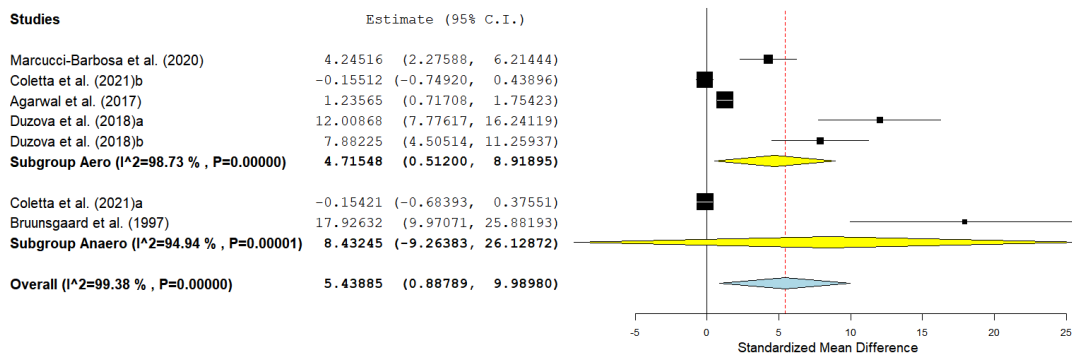


### Moderadoras categóricas

IL6:

### Figura 14

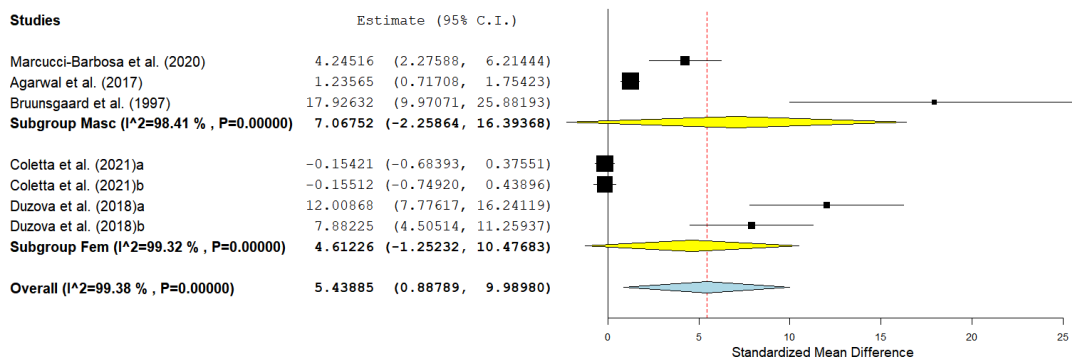
Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL6.  
Variable moderadora “tipo de ejercicio”



## Figura 15

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL6.

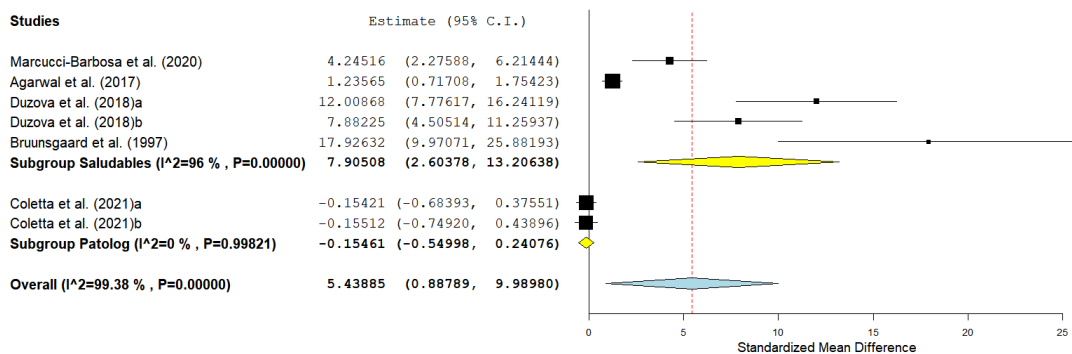
Variable moderadora “sexo”



## Figura 16

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL6.

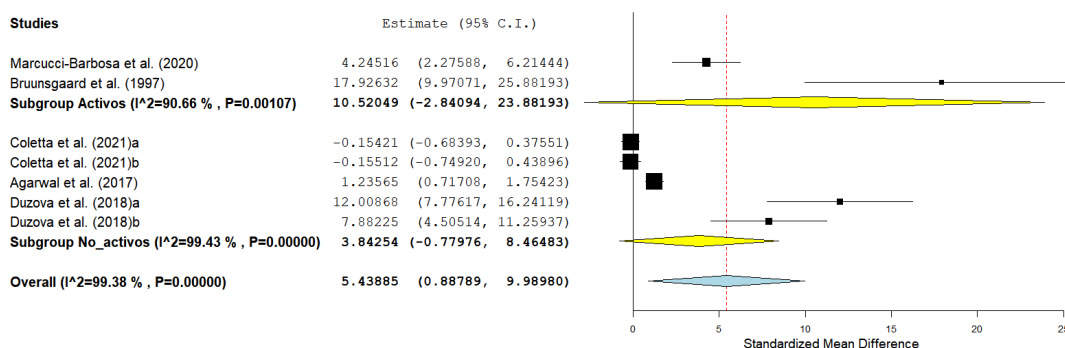
Variable moderadora “condición de salud”



**Figura 17**

*Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL6.*

*Variable moderadora “nivel de actividad física”*



El análisis de variables moderadoras del efecto agudo del ejercicio en los niveles sanguíneos de IL6 muestra que la edad (tabla 11), el sexo (figura 15) y el nivel de actividad física inicial de los participantes (figura 17), no tuvieron efecto moderador del efecto agudo del ejercicio en esta mioquina. Pero, el tipo de ejercicio (figura 14) y la condición inicial de salud de los participantes (figura 16), sí evidencian efecto moderador. En el caso del tipo de ejercicio, se observa que los estudios que aplicaron ejercicio aeróbico sí tuvieron efecto agudo significativo en IL6, mientras que en los que se aplicó ejercicio anaeróbico no se identificó ese efecto. Sin embargo, se debe tener cautela con este resultado, pues solo dos estudios se incluyeron en la categoría de ejercicio anaeróbico para esta mioquina, teniendo además un intervalo de confianza muy amplio (figura 14). Por tanto, es probable, pero no concluyente, que el tipo de ejercicio aplicado en los estudios modere los efectos agudos del ejercicio en IL6.

Con respecto a la condición de salud inicial de los participantes (figura 16), los participantes saludables tuvieron efecto agudo significativo en IL6, mientras que en quienes reportaban alguna patología o condición especial de salud al inicio de los estudios, no mostraron ese efecto. No obstante, debe también tenerse cautela con estos resultados pues en la categoría de patología, solo hay datos de dos grupos de ejercicio, ambos del mismo estudio (Colleta et

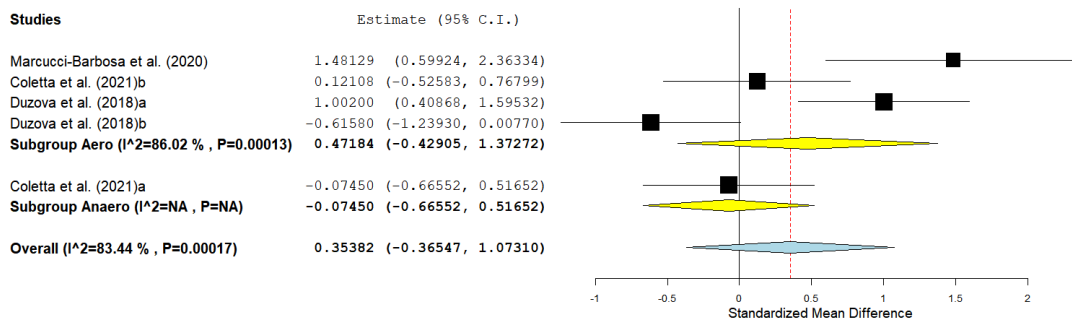
al., 2021). Por tanto, la condición de salud inicial de los sujetos es un factor que puede explicar el efecto agudo del ejercicio en IL6, pero la evidencia de esto no es fuerte.

### IL15:

### Figura 18

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL15.

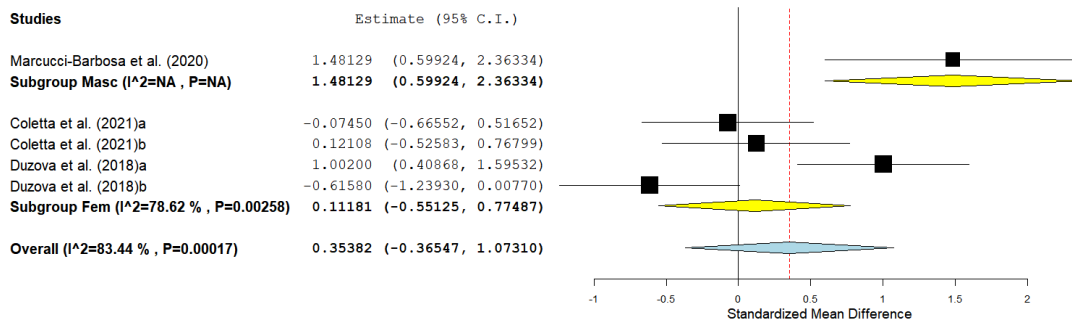
Variable moderadora “tipo de ejercicio”



### Figura 19

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL15.

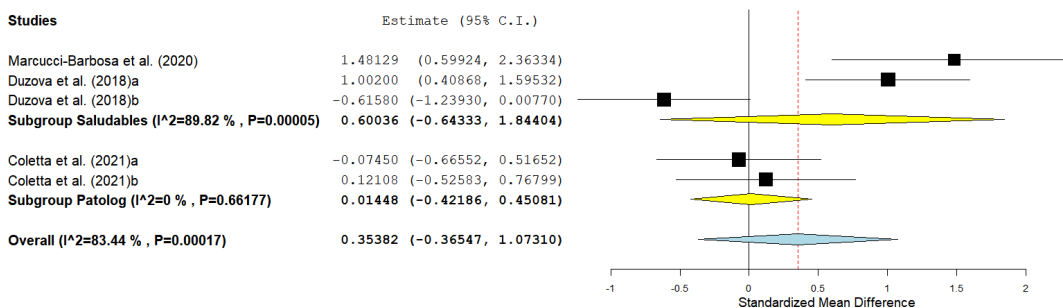
Variable moderadora “sexo”



## Figura 20

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL15.

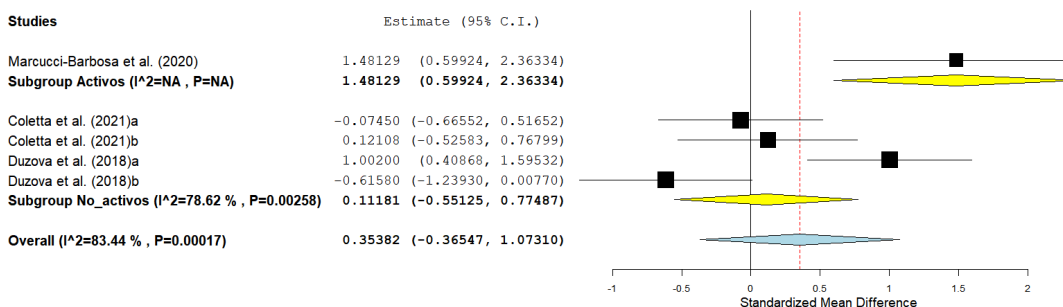
Variable moderadora “condición de salud”



## Figura 21

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre IL15.

Variable moderadora “nivel de actividad física”



En el caso del efecto agudo del ejercicio en IL15, la edad (tabla 11), el tipo de ejercicio (figura 18) y la condición de salud (figura 20), no evidenciaron efecto moderador significativo en los resultados del meta-análisis de efecto agudo del ejercicio en esta mioquina. El sexo (figura 19) y el nivel de actividad física (figura 21), sí tienen evidencia de efecto moderador que pueda explicar mejor los resultados de este meta-análisis. Sin embargo, ambos casos solo hay un estudio en una de las categorías de los respectivos análisis subgrupos. En el caso del sexo, solo un estudio tuvo sujetos masculinos y mostró efecto agudo significativo, mientras que la categoría con más evidencia (sujetos femeninos, con

cuatro grupos de ejercicio procedentes de dos estudios) no mostró dicho efecto. Y algo similar ocurre con el nivel de actividad física. Solo un estudio reportó sujetos inicialmente activos, siendo esta categoría en donde se observó el efecto agudo significativo en IL15. Mientras que el subgrupo con más datos (cuatro grupos de ejercicio de dos estudios), no obtuvo el efecto agudo.

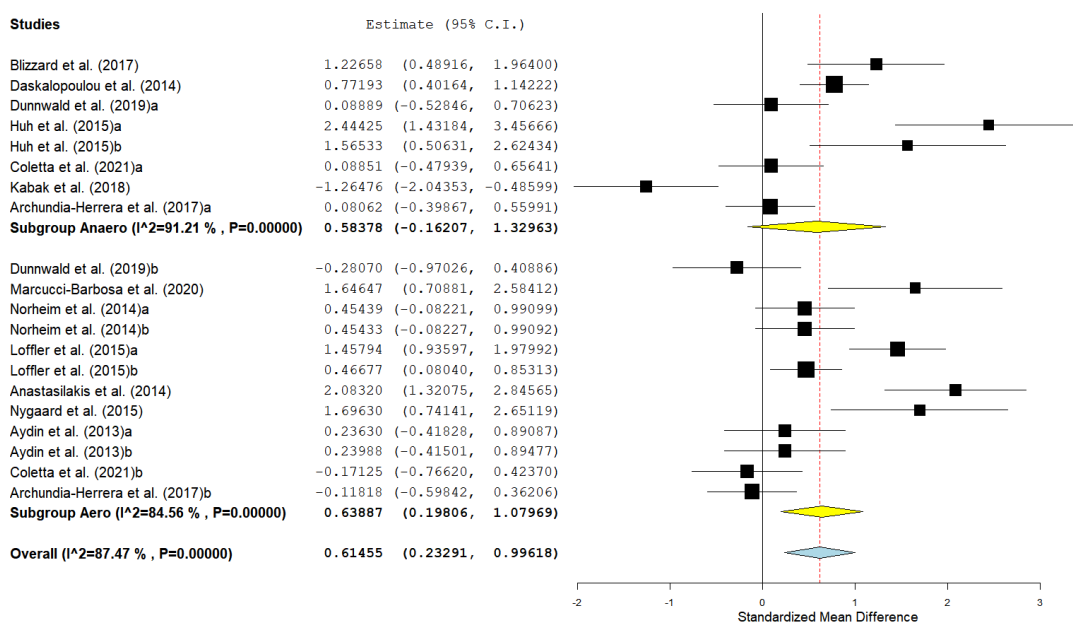
Por tanto, pese a que en los resultados iniciales del meta-análisis de efectos agudos del ejercicio en IL15 no se obtuvo TE promedio distinto de cero (tabla 9), con 95% de confianza, los estudios meta-analizados para esa mioquina tuvieron heterogeneidad relevante que puede explicarse por diferencias de sexo y de nivel de actividad física inicial, de los participantes de los estudios, pudiendo observarse un efecto agudo significativo en IL15 cuando los sujetos son masculinos y físicamente activos. Pero la evidencia que se pudo meta-analizar sobre esta mioquina, es escasa, por lo que se requiere de más estudios para verificar este hallazgo.

***Irisina:***

**Figura 22**

*Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.*

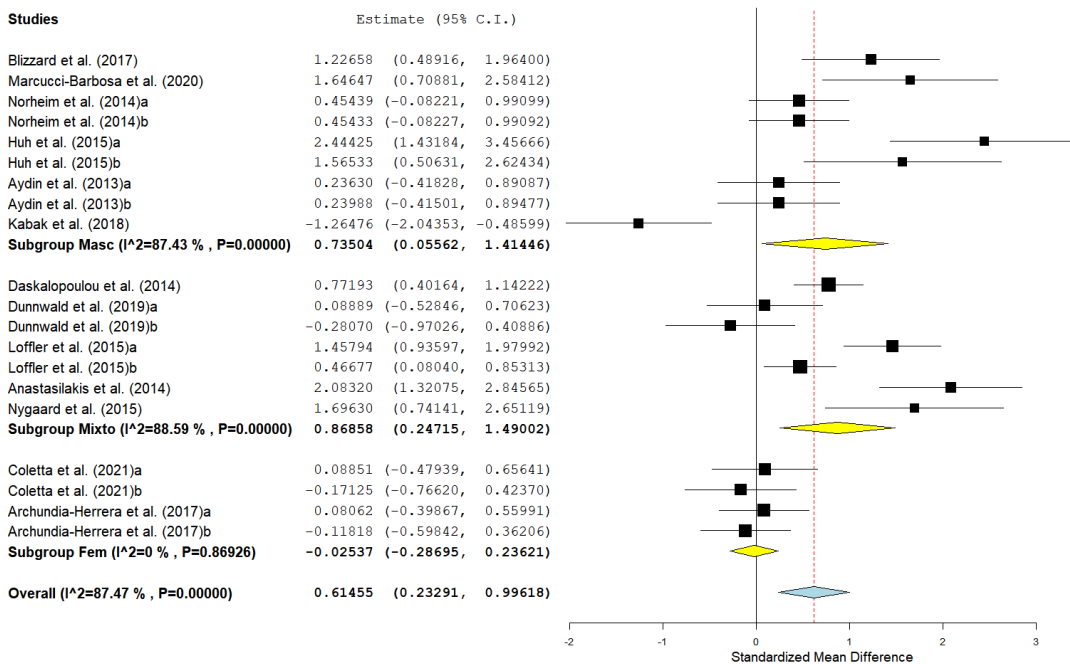
*Variable moderadora “tipo de ejercicio”*



**Figura 23**

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.

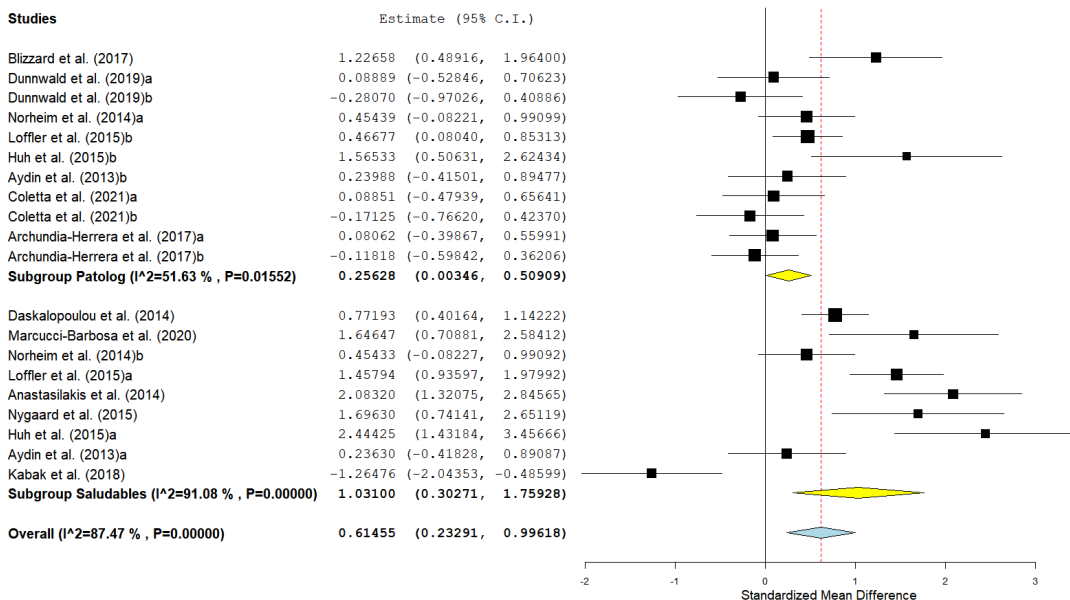
Variable moderadora “sexo”



**Figura 24**

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.

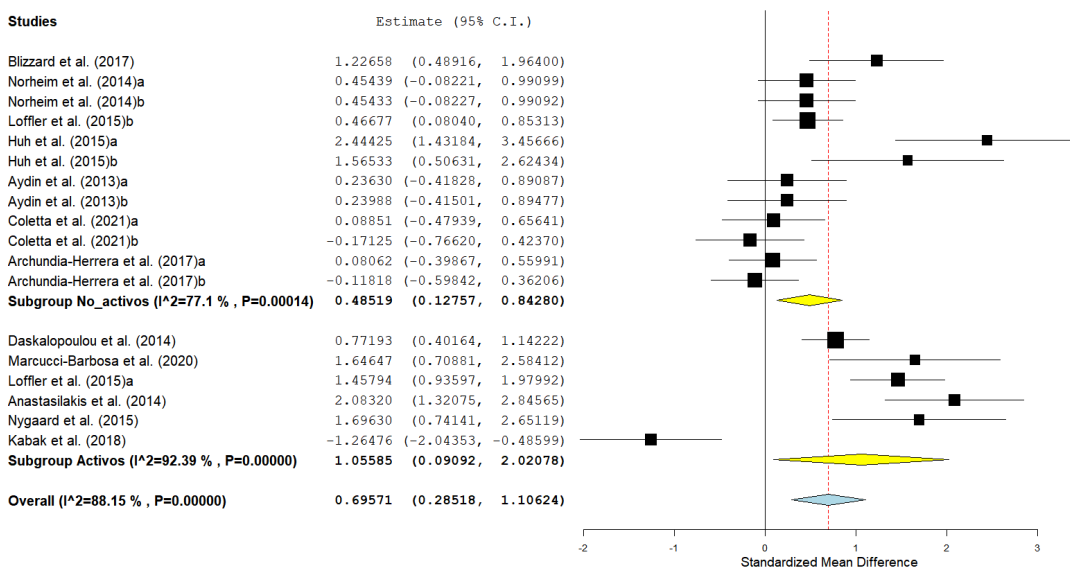
Variable moderadora “condición de salud”



## Figura 25

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina.

Variable moderadora “nivel de actividad física”



En cuanto al análisis de variables moderadoras del efecto agudo del ejercicio en la liberación sanguínea de irisina, la edad de los participantes (tabla 11), la condición de salud (figura 24) y el nivel de actividad física de los participantes, previo al estudio (figura 25), no tuvieron efecto moderador que explique el efecto agudo del ejercicio en esta mioquina. Tanto en los sujetos con patología, como en los saludables, así como los físicamente activos y en los no activos, se verificó el efecto agudo significativo del ejercicio en los niveles sanguíneos de irisina. En cambio, el tipo de ejercicio realizado en el estudio y el sexo de los participantes sí mostraron efecto moderador del efecto agudo del ejercicio en la irisina. En cuanto al tipo de ejercicio (figura 22), en los estudios donde se aplicó ejercicio anaeróbico no se obtuvo efecto agudo significativo, mientras que en los estudios donde se aplicó ejercicio aeróbico, sí se verificó dicho efecto. Y en el caso del sexo (figura 23), en los estudios que incluyeron solo participantes femeninos no se logró observar efecto agudo significativo, mientras que en los estudios con participantes masculinos y en aquellos donde había una mezcla de femeninos y masculinos, sí se encontró efecto agudo significativo del ejercicio en esta mioquina.

### ***Modelos ajustados por sesgo. Meta-análisis del efecto agudo del ejercicio sobre la liberación de irisina e IL-6 en plasma sanguíneo***

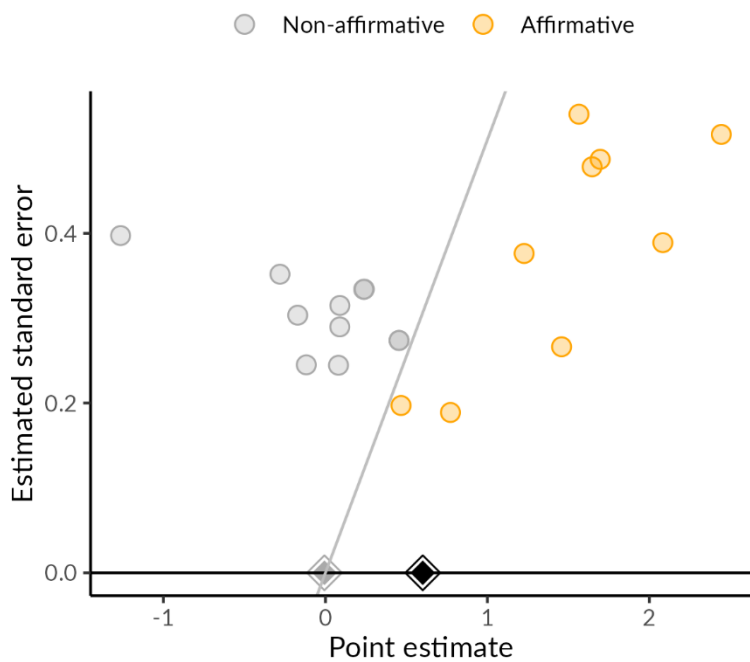
En los resultados del efecto agudo del ejercicio sobre los niveles en plasma sanguíneo de irisina e IL6 (tabla 9), cuyos resultados, en ambos casos, fueron distintos de cero con 95% de confianza, indicando un efecto agudo estadísticamente significativo y de aumento para ambas mioquinas, se observó también que, además de haber evidencia de heterogeneidad relevante (ya explicada mediante los análisis de variables moderadoras comentados antes), ambos meta-análisis tienen evidencia de sesgo, lo cual perjudica la fiabilidad de sus resultados, debiendo por tanto explicarse y en lo posible, controlarse dicho sesgo.

Para ello, se procedió a realizar un análisis de sensibilidad siguiendo las indicaciones de Mathur (2024a, 2024b, 2024c) y Mathur y VanderWeele (2020) para los meta-análisis de efecto agudo en irisina e IL6. En la figura X26 se presenta el gráfico de embudo de significancia para la irisina y en la figura Y27, el correspondiente a IL6. En las notas de cada figura se resumen los resultados de las respectivas pruebas de sensibilidad.

Para el caso de la irisina, se observa que el *TE* global estimado para el efecto agudo del ejercicio en esta mioquina, es robusto para enfrentar un escenario de sesgo donde los estudios afirmativos (aquellos con estimaciones de *TE* positivas, es decir de aumento de la mioquina, y con valores *p* significativos) fueran dos veces más probables de ser publicados (modelo ajustado para este escenario:  $TE = 0.39$ ; 95% IC= 0.024, 0.76). Pero no sería robusto para el peor escenario de sesgo posible (modelo ajustado para ese escenario  $TE = -0.0062$ ; 95% IC= -0.31, 0.3). Por tanto, el resultado del meta-análisis del efecto agudo del ejercicio en los niveles de irisina en plasma sanguíneo, debe ajustarse al escenario donde puede controlarse el sesgo, disminuyendo la magnitud del efecto estimado inicialmente, pero teniendo un resultado fiable. En síntesis, aplicando lo anterior, el ejercicio genera de forma aguda 15.19% de aumento percentil estadísticamente significativo, en la irisina en sangre.

**Figura 26**

*Gráfico de embudo de significancia. Efecto agudo del ejercicio sobre irisina*

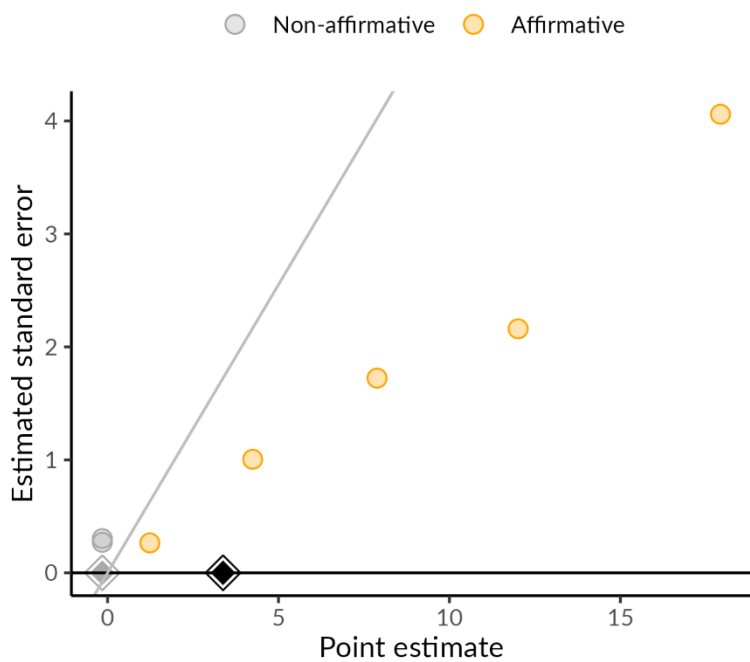


*Notas.* La estimación de TE entre solo estudios no afirmativos (rombo gris) representa una estimación corregida bajo el sesgo de publicación del peor de los casos que favorece los resultados afirmativos (es decir, aquellos con estimaciones de TE positivas, es decir de aumento de irisina, y valores de  $p$  significativos). Si el diamante gris representa un tamaño del efecto insignificante o si es mucho más pequeño que la estimación agrupada entre todos los estudios (diamante negro), esto sugiere que el metanálisis puede no ser sólido ante un sesgo de publicación extremo. Modelo ajustado del meta análisis del efecto agudo del ejercicio en irisina para el escenario de sesgo donde es dos veces más probable que se publiquen los estudios afirmativos:  $TE= 0.39$ ; 95% IC= 0.024, 0.76. Modelo ajustado del meta análisis para el peor escenario de sesgo donde es infinitamente más probable que se publiquen los estudios afirmativos:  $TE= -0.0062$ ; 95% IC= -0.31, 0.3.

En el caso del problema de sesgo en el meta-análisis de efecto agudo del ejercicio en los niveles de IL6, aplicando el mismo método, no fue posible estimar un modelo con un ajuste al sesgo. En el escenario donde los estudios afirmativos fueran dos veces más probables de ser publicados se estima un TE con probabilidad de 95% de ser igual a cero, contrario a lo estimado inicialmente. Y en el peor escenario de sesgo posible, el TE estimado incluso llega a cambiar su dirección, indicando una disminución significativa del IL6, contrario al resultado inicial de este meta-análisis. Por tanto, ante este resultado, no se puede tomar como concluyente el efecto agudo significativo observado previamente (tabla 9).

**Figura 27**

*Gráfico de embudo de significancia. Efecto agudo del ejercicio sobre IL-6*



*Notas.* La estimación de *TE* entre solo estudios no afirmativos (rombo gris) representa una estimación corregida bajo el sesgo de publicación del peor de los casos que favorece los resultados afirmativos (es decir, aquellos con estimaciones de *TE* positivas, es decir de aumento de IL6, y valores de *p* significativos). Si el diamante gris representa un tamaño del efecto insignificante o si es mucho más pequeño que la estimación agrupada entre todos los estudios (diamante negro), esto sugiere que el metaanálisis puede no ser sólido ante un sesgo de publicación extremo. Modelo ajustado del meta análisis del efecto agudo del ejercicio en IL6 para el escenario de sesgo donde es dos veces más probable que se publiquen los estudios afirmativos:  $TE = 4.1$ ; 95% IC = -0.36, 8.6. Modelo ajustado del meta análisis para el peor escenario de sesgo donde es infinitamente más probable que se publiquen los estudios afirmativos:  $TE = -0.15$ ; 95% IC = -0.16, -0.15.

### ***Resultados de los meta-análisis del efecto crónico del ejercicio sobre la liberación de mioquinas en plasma sanguíneo***

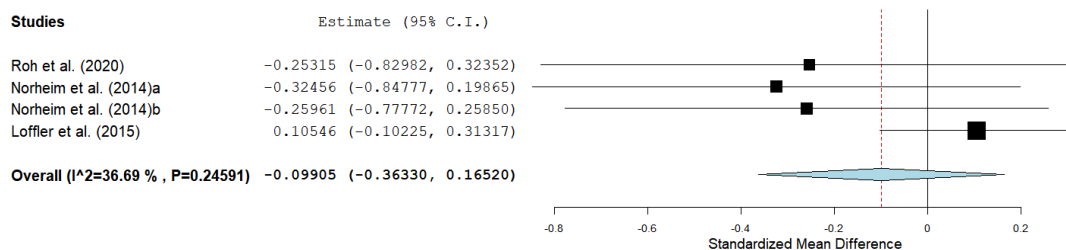
A diferencia de lo observado en los meta-análisis del efecto agudo del ejercicio (tabla 9) en la liberación de mioquinas en plasma sanguíneo, las evidencias sobre el efecto crónico del ejercicio fueron reducidas (tabla 10). Solo se consiguió examinar evidencia de ese efecto en tres estudios: Roh et al. (2020) para irisina, IL15 y miostatina; Norheim et al. (2014) y Löffler et al. (2015), ambos también para irisina. Por tanto, solo se pudo realizar un meta-análisis del efecto crónico del ejercicio en la irisina, encontrándose un resultado igual a cero, con 95% de confianza, indicando que no hay evidencia de efecto crónico del ejercicio en esa mioquina. En la figura 28 se aprecia el gráfico de bosque de este meta-análisis, donde además del

resultado ya comentado, se aprecia que ninguno de los grupos de ejercicio meta-analizados tuvo efecto crónico estadísticamente significativo.

## Figura 28

*Gráfico de bosque. Meta-análisis intra grupos (pre vs. post test).*

*Efecto crónico del ejercicio sobre irisina*



## **Capítulo V**

### **DISCUSIÓN**

El presente estudio se centra en los efectos agudos y crónicos del ejercicio físico en la liberación de mioquinas. Las mioquinas son proteínas y péptidos liberados en respuesta a la contracción muscular, desempeñando múltiples funciones en diversos órganos y tejidos en concordancia con lo dicho por Tencio et al. (2016). Comprender cómo diferentes tipos de ejercicio afectan los niveles de estas sustancias es fundamental para mejorar intervenciones de salud y programas de ejercicio físico.

La revisión sistemática realizada en este estudio muestra que existe una cantidad considerable de investigaciones previas sobre los efectos del ejercicio en la liberación de mioquinas que exponen los beneficios de la práctica de ejercicio físico, pero que también muestran ciertas condiciones particularmente importantes como es el caso expuesto por Días et al. (2018), en su estudio donde se menciona que el aumento de la IL6 en individuos obesos, está asociado con la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes tipo 2, lo cual genera una paradoja en cuanto a su papel en la salud y la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se centran en efectos agudos más que en efectos crónicos.

El propósito de esta discusión es contrastar los resultados obtenidos con la evidencia previa disponible, destacando las novedades y aportes del estudio. Los puntos clave que se abordarán incluyen la interpretación de los resultados, las implicaciones teórico - prácticas, las fortalezas, limitaciones del estudio y las sugerencias para futuras investigaciones.

Los resultados son el producto de una búsqueda y análisis exhaustivos que responden al objetivo general del estudio: revisar sistemáticamente las evidencias disponibles sobre los efectos agudos y crónicos del ejercicio en la liberación de mioquinas.

Los hallazgos en revisión de sombrilla se alinean con la investigación de Garneau et al. (2024), quienes examinaron la secreción de mioquinas tras una intervención de ejercicio aeróbico en individuos con diabetes tipo 2. Su estudio demuestra que el ejercicio aeróbico puede aumentar significativamente la secreción de mioquinas, sugiriendo un papel adaptativo importante de estas proteínas en la mejora de la salud metabólica, además; esto concuerda con el estudio de Primo et al. (2023), donde se investigaron los efectos del ejercicio físico

realizado a través de una plataforma en línea sobre los niveles antropométricos, musculares y de mioquinas séricas en mujeres con obesidad. Los resultados indicaron mejoras significativas en estas variables, recalcando la eficacia de la actividad física para mejorar la salud metabólica en esta población. La revisión sombrilla deja en claro que el ejercicio tiene efectos beneficiosos significativos sobre la salud general y metabólica, mediado por factores como BDNF y mioquinas como FNDC5, IL-6 e irisina. Este conocimiento destaca la importancia del ejercicio físico en la función cognitiva, antiinflamatoria y metabólica, así como en la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para entender completamente los mecanismos subyacentes, estandarizar protocolos de ejercicio y evaluar los efectos a largo plazo en diversas poblaciones.

De forma específica, esta discusión busca evidenciar los hallazgos del estudio, explorando cómo se concuerdan o difieren de estudios previos, como los mostrados en una investigación reciente que ha explorado cómo la mioquina irisina, inducida por el ejercicio, afecta la proliferación y las propiedades malignas de las células de cáncer de ovario a través de la vía de señalización HIF-1 $\alpha$ . Los resultados indicaron que la irisina puede inhibir tanto la proliferación como las características malignas de estas células (Alizadeh Zarei et al., 2023). Esta dinámica de conocimiento proporciona una comprensión más profunda de los efectos del ejercicio en la liberación de mioquinas. Se pretende también proponer recomendaciones prácticas basadas en los resultados que en el caso mencionado anteriormente irían alineadas con el efecto inhibitorio de la irisina sobre las células malignas y su potencial como tratamiento a través del ejercicio, además es importante plantear áreas para futuras investigaciones que puedan ampliar el conocimiento actual sobre este tema.

Los resultados del estudio ofrecen una visión compleja y matizada sobre los efectos del ejercicio. En el caso de la miostatina y CHI3LI, solo se obtuvieron datos de un grupo de ejercicio para cada mioquina, lo que impidió realizar un meta-análisis. Sin embargo, la tendencia de los resultados sugiere que el ejercicio podría tener un efecto agudo significativo en estas mioquinas, aunque esto no es concluyente debido a la limitada cantidad de estudios y datos disponibles.

Se observó un aumento significativo de IL6 e irisina tras el ejercicio, especialmente con ejercicio aeróbico. Este resultado es más robusto para IL6 en participantes saludables y para

irisina en participantes masculinos y mixtos. En el caso de IL15, la edad, tipo de ejercicio y condición de salud no mostraron influencia significativa, mientras que el sexo y el nivel de actividad física sí lo hicieron. Los hombres y los sujetos físicamente activos mostraron un aumento significativo en IL15.

Sin embargo, se identificó evidencia de sesgo en los análisis de irisina e IL-6. En el caso de la irisina, el efecto se mantuvo robusto a pesar de un sesgo moderado, mientras que en el análisis de IL-6, el sesgo podría haber influido en que el efecto estimado fuera nulo o incluso negativo.

El meta-análisis sobre los efectos del ejercicio en la liberación de mioquinas en plasma sanguíneo revela que el ejercicio tiene un impacto agudo significativo en la irisina e IL6. Para la irisina, el tamaño del efecto promedio ponderado (TEpp) fue de 0.61 con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 0.23 y 1.00 y una heterogeneidad ( $I^2$ ) del 87.47%, indicando un aumento significativo tras el ejercicio. Sin embargo, al ajustar por sesgo, el tamaño del efecto (TE) ajustado más plausible fue de 0.39 (IC del 95%: 0.024 a 0.76), confirmando un aumento significativo de la irisina en un 15.19%. En contraste, aunque el TEpp de IL6 fue de 5.44 (IC del 95%: 0.89 a 9.99) con una heterogeneidad ( $I^2$ ) del 99.38%, el ajuste por sesgo reveló que los resultados iniciales no son concluyentes, con un TE ajustado en el mejor escenario de 4.1 (IC del 95%: -0.36 a 8.6) y en el peor escenario de -0.15 (IC del 95%: -0.16 a -0.15), sugiriendo que no se puede confirmar un efecto agudo significativo. Además, no se halló evidencia de efectos crónicos significativos del ejercicio en las mioquinas estudiadas, como lo muestra el TEpp para la irisina, que fue de -0.10 (IC del 95%: -0.36 a 0.17).

El análisis de las variables moderadoras reveló que el tipo de ejercicio, el sexo y el nivel de actividad física inicial de los participantes moderan los efectos agudos del ejercicio en la liberación de mioquinas. Por ejemplo, el ejercicio aeróbico mostró efectos más consistentes en el aumento de IL6 e irisina, y los participantes masculinos y físicamente activos mostraron respuestas más significativas en IL15. Estos resultados destacan la importancia de considerar estas variables al diseñar programas de ejercicio y al interpretar los efectos del ejercicio en la salud.

Los meta-análisis presentaron evidencia de sesgo de publicación, particularmente en los estudios sobre irisina e IL6. Mientras que el análisis ajustado mostró que el efecto en la irisina

es robusto frente a un sesgo moderado, los resultados para IL6 no pudieron ajustarse adecuadamente, lo que afecta la fiabilidad de estos hallazgos. La heterogeneidad en los tamaños de efecto también sugiere que los resultados pueden variar considerablemente entre estudios.

Para IL17, se obtuvo un efecto agudo significativo, lo que sugiere que el ejercicio puede incrementar significativamente esta mioquina.

La evidencia sobre el efecto crónico del ejercicio en la liberación de mioquinas es limitada. Solo se pudo realizar un meta-análisis sobre la irisina, el cual mostró un efecto crónico igual a cero con un 95% de confianza, lo que sugiere que, a diferencia de los efectos agudos, el ejercicio podría no tener un impacto duradero en los niveles de ciertas mioquinas. Sin embargo, un estudio reciente ofrece un contraste interesante al comparar las respuestas de mioquinas anabólicas y el rendimiento muscular después de 8 semanas de ejercicio de resistencia autorregulado versus ejercicio de resistencia lineal en hombres activos recreativamente. Los resultados indicaron que el ejercicio autorregulado puede proporcionar ventajas específicas en términos de adaptación muscular y liberación de mioquinas anabólicas (Ghobadi et al., 2024). Esto sugiere que, aunque el efecto crónico general sobre algunas mioquinas, como la irisina, pueda ser nulo, diferentes modalidades de ejercicio pueden influir de manera diversa en la liberación y adaptación de otras mioquinas anabólicas.

Para responder a las hipótesis planteadas en este trabajo se comentan los siguientes aspectos:

Primera hipótesis nula: El tamaño de efecto global agudo del ejercicio sobre los niveles de mioquinas es igual a cero.

Irisina: El tamaño del efecto promedio ponderado (TEpp) para la irisina fue de 0.61 con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 0.23 y 1.00, indicando un aumento significativo tras el ejercicio. Sin embargo, al ajustar por sesgo, el TE ajustado más plausible fue de 0.39 (IC del 95%: 0.024 a 0.76), confirmando que el efecto agudo del ejercicio en los niveles de irisina no es igual a cero.

IL6: Aunque el TEpp de IL6 fue de 5.44 (IC del 95%: 0.89 a 9.99), el ajuste por sesgo reveló un TE ajustado en el mejor escenario de 4.1 (IC del 95%: -0.36 a 8.6) y en el peor escenario

de -0.15 (IC del 95%: -0.16 a -0.15). Debido a estos ajustes, no se puede confirmar concluyentemente que el efecto agudo de IL6 es diferente de cero.

Esto quiere decir que para algunas mioquinas como la irisina, se rechaza la hipótesis nula porque el tamaño del efecto global agudo no es igual a cero. Sin embargo, para IL6, la evidencia no es concluyente debido al sesgo, por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula con certeza.

Segunda hipótesis nula: El tamaño de efecto global crónico del ejercicio sobre los niveles de mioquinas es igual a cero.

Irisina: El tamaño del efecto promedio ponderado (TEpp) para la irisina en el análisis crónico fue de -0.10 (IC del 95%: -0.36 a 0.17), indicando que no hay un efecto crónico significativo del ejercicio sobre los niveles de irisina.

Para las mioquinas estudiadas, la hipótesis nula sobre el efecto crónico del ejercicio no puede ser rechazada, ya que no se encontró evidencia significativa que indique un efecto diferente de cero.

En términos de aplicaciones prácticas, los resultados de esta investigación pueden influir en la prescripción de ejercicio para maximizar los beneficios asociados con la liberación de mioquinas, destacando la importancia del tipo de ejercicio y las características individuales de los participantes. Estos hallazgos son consistentes con los estudios de Gunasekara, Clauss y Bloch (2024), y Kim et al. (2023), quienes examinaron los efectos de los cambios inducidos por el ejercicio en la expresión de mioquinas sobre el microambiente tumoral y el cáncer de próstata. Según sus investigaciones, el ejercicio físico no solo modula la secreción de mioquinas, sino que también puede influir en el entorno tumoral, promoviendo un ambiente menos propicio para el crecimiento y la progresión del cáncer. La convergencia de estos resultados con los de este estudio amplía la comprensión de cómo las mioquinas pueden servir de vínculo entre el ejercicio y sus efectos beneficiosos en diferentes contextos fisiológicos y patológicos.

Las fortalezas del estudio incluyen una revisión sistemática y un meta-análisis exhaustivo de los efectos agudos del ejercicio en la liberación de mioquinas, así como la identificación y el análisis de varios moderadores que pueden influir en los resultados. Sin embargo, el estudio

presenta limitaciones, como la evidencia limitada y la heterogeneidad de los estudios incluidos, lo que reduce la capacidad de obtener conclusiones definitivas. Además, el sesgo identificado en algunos meta-análisis puede afectar la confiabilidad de los resultados.

El estudio encontró que el ejercicio tiene efectos agudos significativos en ciertas mioquinas como IL6 e irisina, especialmente bajo condiciones específicas. La evidencia del efecto crónico del ejercicio en la liberación de mioquinas es limitada y no concluyente. Aunque los hallazgos sugieren que el ejercicio puede aumentar agudamente ciertas mioquinas, se necesita más investigación para confirmar estos resultados y explorar los posibles efectos crónicos. La influencia de moderadores como el tipo de ejercicio, el sexo y la condición de salud inicial de los participantes es crucial para entender completamente estos efectos.

## Capítulo VI

### CONCLUSIONES

Los resultados del meta-análisis indicaron que el ejercicio tiene efectos agudos significativos en la liberación de varias mioquinas, especialmente irisina e IL-6, aunque con alta heterogeneidad y presencia de sesgo de publicación. La evidencia para efectos crónicos es limitada y no concluyente. Los análisis de variables moderadoras sugieren que el tipo de ejercicio, el sexo y la condición de salud inicial pueden influir significativamente en los resultados.

En la revisión sombrilla se abarcan estudios en modelos animales y humanos (25 revisiones sin meta-análisis), analizando la relación entre el ejercicio, la expresión de genes neuroprotectores y los niveles plasmáticos de mioquinas. Además, se incluyen cuatro meta-análisis que concluyen que el ejercicio físico regular es neuroprotector, mejora la función cognitiva y tiene beneficios sistémicos que contribuyen a la salud metabólica general. También, destacan la importancia de las mioquinas como FNDC5, irisina e IL-6 en la mediación de estos efectos beneficiosos del ejercicio. No obstante, se identifican vacíos en la evidencia actual, como la necesidad de comprender los mecanismos precisos, estandarizar los protocolos de ejercicio y realizar estudios a largo plazo en diversas poblaciones para evaluar los efectos sostenidos del ejercicio sobre la salud.

La falta de evidencia para un efecto crónico significativo sugiere que la influencia del ejercicio en la liberación de mioquinas puede ser predominantemente aguda.

Hipótesis nula sobre el efecto agudo: rechazada para la irisina (el efecto no es igual a cero), pero no concluyente para IL6 (debido a sesgo).

Hipótesis nula sobre el efecto crónico: no rechazada, ya que el efecto global crónico del ejercicio sobre los niveles de mioquinas es igual a cero.

La fiabilidad de las conclusiones sobre los efectos del ejercicio en la liberación de mioquinas, se ve afectada por la alta heterogeneidad observada en algunos de los análisis. Por ejemplo, la heterogeneidad en el análisis de irisina fue del 87.47% y en IL6 alcanzó el 99.38%, indicando una gran variabilidad en los resultados que podría estar influenciada por factores

no controlados en los estudios primarios. Esta heterogeneidad requiere análisis adicionales para identificar y controlar las variables moderadoras. Además, la presencia de sesgo en los análisis de irisina e IL6 afecta la fiabilidad de los resultados. La necesidad de ajustar por sesgo sugiere problemas de publicación selectiva en la literatura disponible, lo que es una limitación significativa que compromete la validez de los hallazgos.

En la fase de meta-análisis, se identificaron varias mioquinas como IL7, IL18, Osteonectina y OSM (Oncostatin M), en las cuales no se detectó un efecto estadísticamente significativo.

Desde una perspectiva práctica, los resultados sobre el efecto agudo del ejercicio pueden considerarse relevantes, ya que demuestran un impacto inmediato en ciertos biomarcadores, como las mioquinas. Estos hallazgos son útiles para diseñar programas de ejercicio que busquen beneficios inmediatos para la salud. Sin embargo, los resultados sugieren que los beneficios agudos del ejercicio no necesariamente se traducen en cambios crónicos sostenidos en los niveles circulantes de mioquinas, lo que puede limitar la aplicabilidad de estos efectos a largo plazo.

En consecuencia, se presentan resultados de estudio mixtos. Por un lado, se obtuvieron resultados efectivos, al demostrar un efecto agudo positivo del ejercicio sobre los niveles de irisina, lo cual es útil para intervenciones de ejercicio a corto plazo. Por otro lado, la alta heterogeneidad y el sesgo observados en los estudios sobre IL6 limitan la confiabilidad de los hallazgos y la falta de efectos crónicos significativos es una limitación en el intento por demostrar beneficios sostenidos del ejercicio. Por lo tanto, mientras que los hallazgos sobre el efecto agudo son prometedores, es necesario realizar más estudios para abordar las limitaciones actuales y confirmar estos efectos a largo plazo.

Este análisis proporciona una comprensión más profunda de cómo el ejercicio afecta la liberación de mioquinas y destaca áreas importantes para futuras investigaciones, con el fin de optimizar los beneficios del ejercicio en la salud humana.

## **Capítulo VII**

### **RECOMENDACIONES**

Es fundamental reconocer la necesidad de realizar investigaciones más homogéneas y rigurosas en este campo. Los hallazgos de este meta-análisis deben ser verificados adicionalmente a través de estudios futuros para confirmar su validez. Además, es crucial explorar con mayor profundidad otras mioquinas, dado su potencial impacto en la salud. Asimismo, es imperativo encontrar un método fiable para evaluar los niveles plasmáticos de mioquinas, lo que permitirá obtener resultados más precisos y consistentes en nuevas investigaciones.

Para investigaciones futuras, se necesita confirmar los efectos agudos observados y explorar el impacto de diferentes tipos de ejercicio y condiciones de salud en la liberación de mioquinas. También es crucial investigar más a fondo el potencial efecto crónico del ejercicio sobre las mioquinas, para determinar si existen condiciones específicas bajo las cuales el ejercicio puede tener un impacto sostenido en los niveles de mioquinas.

Se recomienda aumentar el tamaño de las muestras y la diversidad de los participantes para obtener resultados más sólidos, así como utilizar diseños de estudio que minimicen el sesgo y permitan un análisis más preciso de los efectos del ejercicio. En consonancia con lo anterior, la implementación de estudios experimentales y cuasi-experimentales, respaldados por avances en instrumentos de medición neuronal y bioquímica, es crucial para evaluar de manera detallada y precisa las relaciones causales entre el ejercicio y la liberación de mioquinas.

Estos estudios permiten una mayor precisión y fiabilidad en la medición de los niveles plasmáticos de mioquinas, desentrañan los mecanismos biológicos subyacentes y mejoran la validez interna y externa de los hallazgos. Además, facilitan la exploración de los efectos crónicos del ejercicio y promueven la innovación en las metodologías de investigación, lo cual es esencial para desarrollar intervenciones efectivas basadas en evidencia que optimicen la salud y el bienestar.

## REFERENCIAS

*Nota:* se marcan con un asterisco (\*) las referencias de los estudios que fueron meta-analizados. Con dos asteriscos (\*\*), se señalan las revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis que fueron examinadas en la revisión de sombrilla

- \*Archundia-Herrera, C., Macias-Cervantes, M., Ruiz-Muñoz, B., Vargas-Ortiz, K., Kornhauser, C., Perez-Vazquez, V. (2017). Muscle irisin response to aerobic vs. HIIT in overweight female adolescents. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(101). <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0302-5>
- Afonso, J., Ramirez-Campillo, R., Clemente, F. M., Büttner, F. C., Andrade, R. (2024). The Perils of Misinterpreting and Misusing "Publication Bias" in Meta-analyses: An Education Review on Funnel Plot-Based Methods. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 54(2), 257–269. <https://doi.org/10.1007/s40279-023-01927-9>
- \*Agarwal, M., Singh, S., Narayan, J., Pandey, S., Tiwari, S., Sharma, P. (2017). Cardiovascular response and serum interleukin-6 level in concentric vs. eccentric exercise. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(4), CC04-CC08. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25281.9703>
- \*\*Ahima, R. S., y Park, H. K. (2015). Connecting myokines and metabolism. *Endocrinology and Metabolism*, 30(3), 235-245. <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.3.235>
- \*Anastasilakis, A. D., Polyzos, S. A., Saridakis, Z. G., Kynigopoulos, G., Skouvaklidou, E. C., Molyvas, D., Vasiloglou, M. F., Apostolou, A., Karagiozoglou-Lampoudi, T., Siopi, A., Mougios, V., Chatzistavridis, P., Panagiotou, G., Filippaios, A., Delaroudis, S., Mantzoros, C. S. (2014). Circulating irisin in healthy, young individuals: Day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(9), 3247-3255. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1367>
- Alizadeh Zarei, M., Seyed Hosseini, E., Haddad Kashani, H., Ahmad, E., Nikzad, H. (2023). Effects of the exercise-inducible myokine irisin on proliferation and

- malignant properties of ovarian cancer cells through the HIF-1 $\alpha$  signaling pathway. *Scientific Reports*, 13(170). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26700-2>
- \*Aydin, S., Aydin, S., Kuloglu, T., Yilmaz, M., Kalayci, M., Sahin, I., Cicek, D. (2013). Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides*. 50(13-18). <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.09.011>
- Banitalebi, E., Kazemi, A., Faramarzi, M., Nasiri, S., Mosalman, M. (2018). Effects of sprint interval or combined aerobic and resistance training on myokines in overweight women with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Life Sciences*. [doi.org/10.1016/j.lfs.2018.11.062](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.11.062)
- Bettariga, F., Taaffe, D. R., Galvão, D. A., Lopez, P., Bishop, C., Markarian, A. M., Natalucci, V., Kim, J.-S., Newton, R. U. (2024). Exercise training mode effects on myokine expression in healthy adults: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*. [10.1016/j.jshs.2024.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jshs.2024.04.005)
- \*\*Barbalho, S. M., Prync Flato, U. A., Tofano, R. J., de Alvares Goulart, R., Guiguer, E. L., Detregiachi, C. R. P., Buchaim, D. V., Araújo, A. C., Buchaim, R. L., Rodrigues Reina, F. T., Biteli, P., Rodrigues Reina, D. O. B., Bechara, M. D. (2020). Physical exercise and myokines: Relationships with sarcopenia and cardiovascular complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3607. <https://doi.org/10.3390/ijms21103607>
- Becker, B.J. (1988). Synthesizing standardized mean-change measures [Sintetizando medidas estandarizadas de cambio promedio]. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 41, 257-278De
- Bernardes-Ribeiro, M., Patrone, L. G. A., Cristina-Silva, C., Bicego, K. C., Gargaglioni, L. H. (2024). Exercise derived myokine irisin as mediator of cardiorespiratory, metabolic and thermal adjustments during central and peripheral chemoreflex activation. *Sci Rep*, 14, 12262. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62650-7>
- \*Blizzard LeBlanc, D. R., Rioux, B. V., Pelech, C., Moffatt, T. L., Kimber, D. E., Duhamel, T. A., Dolinsky, V. W., McGavock, J. M., Sénéchal, M. (2017). Exercise-

induced irisin release as a determinant of the metabolic response to exercise training in obese youth: The EXIT trial. *Physiological Reports*, 5(23), e13539.

<https://doi.org/10.14814/phy2.13539>

Botella, J. y Zamora, Á. (2017). El meta-análisis: una metodología para la investigación en educación. *Educación XXI*, 20(2), 17-38.

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=70651145001>

\*\*Brandt, C., y Pedersen, B. K. (2010). The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, Article ID 520258. <https://doi.org/10.1155/2010/520258>

\*Bruunsgaard, H., Galbo, H., Halkjaer-Kristensen, J., Johansen, T. L., MacLean, D. A., Pedersen, B. K. (1997). Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *Journal of Physiology*, 499(3), 833-841.

Catoire, M., y Kersten, S. (2015). The search for exercise factors in humans. *The FASEB Journal*. doi: 10.1096/fj.14-263699

\*Coletta, A. M., Agha, N. H., Baker, F. L., Niemi, G. M., Mylabathula, P. L., Brewster, A. M., Bevers, T. B., Fuentes-Mattei, E., Basen-Engquist, K., Gilchrist, S. C., Simpson, R. J. (2021). The impact of high-intensity interval exercise training on NK-cell function and circulating myokines for breast cancer prevention among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 187(1), 407-416. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06111-z>

Cornish, S., Bugera, E., Duhamel, T., Peeler, J., Anderson, J. (2020). A focused review of myokines as a potential contributor to muscle hypertrophy from resistance based exercise. *Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature*.

10.1007/s00421-020-04337-1

\*Daskalopoulou, S. S., Cooke, A. B., Gomez, Y.-H., Mutter, A. F., Filippaios, A., Mesfum, E. T., Mantzoros, C. S. (2014). Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects.

*European Journal of Endocrinology*, 171(3), 343-352. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0204>

- \*\*Díaz, B. B., González, D. A., Gannar, F., Rodríguez Pérez, M. C., Cabrera de León, A. (2018). Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunology Letters*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.09.002>
- \*\*Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Gallagher, D., Lanctôt, K. L. (2018). The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, *105*, 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.021>
- \*\*Domin, R., Dadej, D., Pytka, M., Zybek-Kocik, A., Ruchała, M., Guzik, P. (2021). Effect of various exercise regimens on selected exercise-induced cytokines in healthy people. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(3), 1261. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031261>
- do Brito Valente, A. F., Jaspers, R. T., & Wüst, R. C. (2021). Regular physical exercise mediates the immune response in atherosclerosis. *Exercise immunology review*, *27*, 42–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965897/>
- \*Dünnwald, T., Melmer, A., Gatterer, H., Salzmann, K., Ebenbichler, C., Burtscher, M., Schobersberger, W., Grander, W. (2019). Supervised short-term high-intensity training on plasma irisin concentrations in type 2 diabetic patients. *International Journal of Sports Medicine*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1055/a-0828-8047>
- Dubé, C., Aguer, C., Adamo, K., & Bainbridge, S. (2017). A role for maternally derived myokines to optimize placental function and fetal growth across gestation. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, *42*(5), 459–469. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0446>
- \*Düzova, H., Güllü, E., Çiçek, G., Köksal, B. K., Kayhan, B., Güllü, A., Şahin, İ. (2018). The effect of exercise-induced weight-loss on myokines and adipokines in overweight sedentary females: Steps-aerobics vs. jogging-walking exercises. *The*

- Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 58(3), 295-308.  
<https://doi.org/10.23736/S0022-4707.16.06565-8>
- \*\*Eckel, J. (2019). Myokines in metabolic homeostasis and diabetes. *Diabetologia*, 62(9), 1523-1528. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4927-9>
- \*\*Fox, J., Rioux, B. V., Goulet, E. D. B., Johanssen, N. M., Swift, D. L., Bouchard, D. R., Loewen, H., Sénéchal, M. (2017). Effect of an acute exercise bout on immediate post-exercise irisin concentration in adults: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. Advance online publication.  
<https://doi.org/10.1111/sms.12904>
- Frontera, W. R., & Ochala, J. (2015). Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcified tissue international*, 96(3), 183–195.  
<https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y>
- Fusar-Poli, P., y Radua, J. (2018). Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evidence-based mental health*, 21(3), 95-100. Recuperado de [https://ebmh.bmj.com/content/21/3/95?paperoc=&int\\_source=trendmd&int\\_medium=cpc&int\\_campaign=usage-042019](https://ebmh.bmj.com/content/21/3/95?paperoc=&int_source=trendmd&int_medium=cpc&int_campaign=usage-042019)
- Garneau, L., Mulvihill, E. E., Smith, S. R., Sparks, L. M., Aguer, C. (2024). Myokine secretion following an aerobic exercise intervention in individuals with type 2 diabetes with or without exercise resistance. *Int. J. Mol. Sci.*, 25, 4889.  
<https://doi.org/10.3390/ijms25094889>
- \*Garneau, L., Parsons, S. A., Smith, S. R., Mulvihill, E. E., Sparks, L. M., Aguer, C. (2020). Plasma myokine concentrations after acute exercise in non-obese and obese sedentary women. *Frontiers in Physiology*, 11, 18.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00018>
- Ghobadi, H., Attarzadeh Hosseini, S., Rashidlamir, A., Mohammad Rahimi, G. R. (2024). Anabolic myokine responses and muscular performance following 8 weeks of autoregulated compared to linear resistance exercise in recreationally active males. *Hormones*. <https://doi.org/10.1007/s42000-024-00544-z>

- Gibbons, R.D., Hedeker, D.R., Davis, J.M. (1993). Estimation of effect size from a series of experiments involving paired comparisons [Estimación del tamaño del efecto de una serie de experimentos que incluyen comparaciones pareadas]. *Journal of Educational Statistics*, 18(3), 271-279. <https://doi.org/10.2307/1165136>
- \*\*Gomasasca, M., Banfi, G., y Lombardi, G. (2020). Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Advances in Clinical Chemistry*, 94, 127-195. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.010>
- \*\*Gonzalez-Gil, A. M., y Elizondo-Montemayor, L. (2020). The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: A review. *Nutrients*, 12(6), 1899. <https://doi.org/10.3390/nu12061899>
- Grissom, R.J., y Kim, J.J. (2012). Effect sizes for research. Univariate and multivariate applications [Tamaños del efecto para la investigación. Aplicaciones univariadas y multivariantes] (2 ed.). *Nueva York / Londres: Routledge / Taylor & Francis Group* <https://doi.org/10.4324/9780203803233>
- \*Görgens, S. W., Hjorth, M., Eckardt, K., Wichert, S., Norheim, F., Holen, T., Lee, S., Langleite, T., Birkeland, K. I., Stadheim, H. K., Kolnes, K. J., Tangen, D. S., Kolnes, A. J., Jensen, J., Drevon, C. A., Eckel, J. (2015). The exercise-regulated myokine chitinase-3-like protein 1 stimulates human myocyte proliferation. *Acta Physiologica*, 216(3), 330-345. <https://doi.org/10.1111/apha.12579>
- Guirao Goris, Silamani J. Adolf. (2015). Utilidad y tipos de revisión de literatura. *Ene*, 9(2) <http://dx.doi.org/10.4321/S1988-348X2015000200002>
- Gunasekara, N., Clauss, D., Bloch, W. (2024). Effects of Exercise-Induced Changes in Myokine Expression on the Tumor Microenvironment. *Sports Med Int Open*, 08, a22831663. <https://doi.org/10.1055/a-2283-1663>
- Han, J., & Jun, H.-S. (2019). Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Frontiers in Physiology*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042>

- Harris, M. P., Zeng, S., Zhu, Z., Lira, V. A., Yu, L., Hodgson-Zingman, D. M., Zingman, L. V. (2023). Myokine Musclin is critical for exercise-induced cardiac conditioning. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6525).  
<https://doi.org/10.3390/ijms24076525>
- \*\*Hoffmann, C., y Weigert, C. (2017). Skeletal muscle as an endocrine organ: The role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(11), a029793. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029793>
- \*\*Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C., & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 24(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/sms.12069>
- \*\*Huh, J. Y. (2018). The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Archives of Pharmacal Research*, 41(1), 14-29. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0994-y>
- \*Huh, J. Y., Siopi, A., Mougios, V., Park, K. H., Mantzoros, C. S. (2015). Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(3), E453–E457.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2416>
- Ioannidis, J. P. (2009). Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *Cmaj*, 181(8), 488-493. [doi.org/10.1503/cmaj.081086](https://doi.org/10.1503/cmaj.081086)
- Izumiya, Y., Bina, H. A., Ouchi, N., Akasaki, Y., Kharitononkov, A., & Walsh, K. (2008). FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Letters*, 582(27), 3805-3810.  
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.10.021>
- Jeong, D., Park, K., Lee, J., Choi, J., Du, H., Jeong, H., Li, L., Sakai, K., Kang, S. (2024). Effects of Resistance Exercise and Essential Amino Acid Intake on Muscle Quality, Myokine, and Inflammation Factors in Young Adult Males. *Nutrients*, 16(1688).  
<https://doi.org/10.3390/nu16111688>

- \*Kabak, B., Belviranlı, M., y Okudan, N. (2018). Irisin and myostatin responses to acute high-intensity interval exercise in humans. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0008>
- Kanzleiter, T., Rath, M., Görgens, S. W., Jensen, J., Tangen, D. S., Kolnes, A. J., Kolnes, K. J., Lee, S., Eckel, J., Schürmann, A., Eckardt, K. (2014). The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. [doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.123](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.123)
- Kim, J.-S., Taaffe, D. R., Galvão, D. A., Saad, F., Newton, R. U. (2023). Exercise mediates myokine release and tumor suppression in prostate cancer independent of androgen signaling. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 51(4), 161-168. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000323>
- \*\*Kim, S., Choi, J.-Y., Moon, S., Park, D.-H., Kwak, H.-B., Kang, J.-H. (2019). Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 471(3-4), 519-532. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02253-8>
- Klarlund, B. (2019). Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nature Reviews*. [doi: 10.1038/s41574-019-0174-x](https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x)
- \*\*Lee, B., Shin, M., Park, Y., Won, S.-Y., Cho, K. S. (2021). Physical exercise-induced myokines in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5795. <https://doi.org/10.3390/ijms22115795>
- León-Ariza, H. H., Mendoza-Navarrete, M. P., Maldonado-Arango, M. I., Botero-Rosas, D. A. (2018). Miocinas y regulación metabólica: una revisión sistemática. *Apunts Medicina de l'Esport*, 53(200), 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.apunts.2018.09.001>
- Li, H., Wang, F., Yang, M., Zhao, Y., Tang, D. (2021). The Effect of Irisin as a Metabolic Regulator and Its Therapeutic potential for obesity. *International Journal of Endocrinology*. [doi.org/10.1155/2021/6572342](https://doi.org/10.1155/2021/6572342)

- \*Löffler, D., Müller, U., Scheuermann, K., Friebe, D., Gesing, J., Bielitz, J., Erbs, S., Landgraf, K., Wagner, I. V., Kiess, W., Körner, A. (2015). Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(4), 1289–1299. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2932>
- \*Nygaard, H., Slettaløkken, G., Vegge, G., Hollan, I., Whist, J. E., Strand, T., Rønnestad, B. R., Ellefsen, S. (2015). Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *PLoS ONE*, *10*(3), e0121367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121367>
- \*Norheim, F., Langleite, T. M., Hjorth, M., Holen, T., Kielland, A., Stadheim, H. K., Gulseth, H. L., Birkeland, K. I., Jensen, J., Drevon, C. A. (2014). The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS Journal*, *281*(3), 739-749. <https://doi.org/10.1111/febs.12619>
- Martinez-Huenchullan, S. F., Tam, C. S., Ban, L. A., Ehrenfeld-Slater, P., McLennan, S. V., Twigg, S. M. (2020). Skeletal muscle adiponectin induction in obesity and exercise. *Metabolism*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154008>
- Mathur, M. B. (2024a). Assessing robustness to worst case publication bias using a simple subset meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *384*, e076851. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076851>
- Mathur, M. B. (2024b). P-hacking in meta-analyses: A formalization and new meta-analytic methods. *Research synthesis methods*, *15*(3), 483–499. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1701>
- Mathur M. B. (2024c). Sensitivity analysis for the interactive effects of internal bias and publication bias in meta-analyses. *Research synthesis methods*, *15*(1), 21–43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1667>
- Mathur, M. B., y VanderWeele, T. J. (2020). Sensitivity analysis for publication bias in meta-analyses. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C, Applied statistics*, *69*(5), 1091–1119. <https://doi.org/10.1111/rssc.1244>

- \*Marcucci-Barbosa, L. S., Martins-Junior, F., Lobo, L. F., Morais, M. G., Moreira, J. M., Vieira, E. L. M., Nunes-Silva, A. (2020). 10 km running race induces an elevation in the plasma myokine level of nonprofessional runners. *Sport Sciences for Health*, 16(1), 39-47. <https://doi.org/10.1007/s11332-019-00608-3>
- Medina Chávez, D. A. (2013). Mioquinas: relevancia y secreción en un modelo celular de miotubos (Trabajo de fin de grado, Universitat de les Illes Balears). *Repositorio Institucional*. <http://hdl.handle.net/11201/316>
- \*\*Mikó, A., Pótó, L., Mátrai, P., Hegyi, P., Füredi, N., Garami, A., Illés, A., Solymár, M., Vincze, Á., Balaskó, M., Pár, G., Sarlós, P., Bajor, J., Tenk, J., Rostás, I., Pétervári, E. (2018). Gender difference in the effects of interleukin-6 on grip strength – a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 18(107). <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0798-z>
- \*Miyamoto, T., Shimizu, Y., Matsuo, Y., Otaru, T., Kanzawa, Y., Miyamae, N., Yamada, E., Katsuno, T. (2021). Effects of exercise intensity and duration on a myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine. *European Journal of Sport Science*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/17461391.2021.1953152>
- Meca, J. S. (2010). Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula abierta*, 38(2), 53-64. Recuperado de <file:///C:/Users/MARCO/Downloads/Dialnet-ComoRealizarUnaRevisionSistematicaYUnMetaanalisis-3316651.pdf>
- Mikó, A., Pótó, L., Mátrai, P., Hegyi, P., Füredi, N., Garami, A., Illés, A., Solymár, M., Vincze, Á., Balaskó, M., Pár, G., Sarlós, P., Bajor, J., Tenk, J., Rostás, I., Pétervári, E. (2018). Gender difference in the effects of interleukin-6 on grip strength – a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 18(1), 107. [doi.org/10.1186/s12877-018-0798-z](https://doi.org/10.1186/s12877-018-0798-z)
- Nam, J. S., Cho, E.-S., Kwon, Y. R., Park, J. S., Kim, Y. (2024). Dynamic Response of Musclin, a Myokine, to Aerobic Exercise and Its Interplay With Natriuretic Peptides and Receptor C. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae450>

- \*\*Ost, M., Coleman, V., Kasch, J., Klaus, S. (2016). Regulation of myokine expression: Role of exercise and cellular stress. *Free Radical Biology and Medicine*.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.018>
- \*\*Pedersen, B. K. (2019). Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(7), 383-392. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>
- Pedersen, B. (2009). Edward F. Adolph Distinguished Lecture: Muscle as an endocrine organ: IL-6. *American Physiological Society*.  
[doi.org/10.1152/jappphysiol.00734.2009](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00734.2009)
- \*\*Pedersen, B. K., y Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*, 88(4), 1379-1406.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>
- \*\*Pedersen, B. K., y Fischer, C. P. (2007). Beneficial health effects of exercise – the role of IL-6 as a myokine. *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(4), 152-156.  
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.02.002>
- \*\*Pedersen, B., y Febbraio, M. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews*. [doi.org/10.1038/nrendo.2012.49](https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49)
- \*\*Petersen, A. M. W., y Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1154-1162.  
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00164.2004>
- \*\*Perakakis, N., Triantafyllou, G. A., Fernández-Real, J. M., Huh, J. Y., Park, K. H., Seufert, J., Mantzoros, C. S. (2017). Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(6), 324-337.  
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
- \*\*Pesce, M., Ballerini, P., Paolucci, T., Puca, I., Farzaei, M. H., Patrino, A. (2020). Irisin and autophagy: First update. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7587. <https://doi.org/10.3390/ijms21207587>
- Primo, D., Izaola, O., Lopez Gomez, J. J., de Luis, D. (2023). Anthropometric, muscle and serum myokine levels effects of physical exercise with an online platform in female

- patients with obesity. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 70(7), 484-491. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2023.04.007>
- \*\*Qiu, S., Cai, X., Sun, Z., Schumann, U., Zu"ngel, M., Steinacker, J. (2015). Chronic Exercise Training and Circulating Irisin in Adults: A Meta-Analysis. *Sports Med.* doi:10.1007/s40279-014-0293-4
- \*\*Rodríguez, A., Catalán, V., Ramírez, B., Unamuno, X., Portincasa, P., Gómez-Ambrosi, J., Frühbeck, G., Becerril, S. (2020). Impact of adipokines and myokines on fat browning. *Journal of Physiology and Biochemistry*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s13105-020-00736-2>
- \*Roh, H.-T., Cho, S.-Y., y So, W.-Y. (2020). Effects of regular Taekwondo intervention on oxidative stress biomarkers and myokines in overweight and obese adolescents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7), 2505. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072505>
- Schnyder, S., y Handschin, C. (2015). Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. *Bone*, 80, 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>
- Schoenfeld, B. (2013). Potential Mechanisms for a Role of Metabolic Stress in Hypertrophic Adaptations to Resistance Training. *Springer International Publishing Switzerland*. doi:DOI 10.1007/s40279-013-0017-1
- \*\*Severinsen, M. C. K., y Pedersen, B. K. (2020). Muscle-organ crosstalk: The emerging roles of myokines. *Endocrine Reviews*, 41(4), 594-609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
- Shang, X., Hao, X., Hou, W., Liu, J., Chi, R., Deng, X., Pan, C., Xu, T. (2024). Exercise-induced modulation of myokine irisin on muscle-bone unit in the rat model of post-traumatic osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 19(49). <https://doi.org/10.1186/s13018-024-04532-2>
- Shea, B. J., Grimshaw, J. M., Wells, G. A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., Porter, A. C., Tugwell, P., Moher, D., Bouter, L. M. (2007). Development of AMSTAR: a

- measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*, 7(1), 10. Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2288-7-10>
- \*\*Son, J. S., Chae, S. A., Testroet, E. D., Du, M., Jun, H.-P. (2018). Exercise-induced myokines: A brief review of controversial issues of this decade. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 13(1), 51-58. <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1416290>
- Tencio, J., Alpizar, D., Camacho, S., Muñoz, J., Morales, G. (2016). Mioquinas: Mediadoras de los efectos del ejercicio físico en la salud. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. <https://doi.org/10.15517/rmucr.v10i2.27216>
- Thomas, J. R., Martin, P. E., Etnier, J. L., Silverman, S. J. (2023). *Research methods in physical activity* (8 ed.). Human Kinetics.
- Thomas, J.R., Nelson, J.K., y Silverman, S.J. (2015). *Research methods in physical activity [Métodos de investigación en actividad física]* (7 ed.). Champaign, IL: Human Kinetics Books.
- \*\*Wrann, C. D. (2015). FNDC5/Irisin – Their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. *Brain Plasticity*, 1(1), 55-61. <https://doi.org/10.3233/BPL-150019>
- Zhang, L., Lv, J., Wang, C., Ren, Y., Yong, M. (2023). Myokine, a key cytokine for physical exercise to alleviate sarcopenic obesity. *Molecular Biology Reports*, 50, 2723–2734. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07821-3>
- \*\*Young, M. F., Valaris, S., y Wrann, C. D. (2019). A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 62(2), 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.02.007>
- Zhang, C., Ding, Z., LV, G., LI, J., Zhou, P., Zhang, J. (2014). Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *Journal of Diabetes*. doi: 10.1111/1753-0407.12256

Zumarraga, J. (2019). Ejercicio físico y las mioquinas. *Trabajo de Fin de grado. Sevilla: Universidad de Sevilla*. <https://idus.us.es/handle/11441/91697?show=full>