

El Sistema Ubitiquina-Proteasoma (SUP) como blanco terapéutico para optimizar la recuperación muscular en Rehabilitación Cardíaca ***UPS Ubiquitin-Proteasome-System (UPS) as a therapeutic target to optimize muscle recovery in Cardiac Rehabilitation***

Lénin Abraham Delgado Valencia¹

¹Magíster en Fisioterapia y Rehabilitación Mención en Cardiopulmonar, Fisioterapeuta Respiratorio y Cardíaco, Ambato, Ecuador; <https://orcid.org/0009-0000-4706-9193> l45682035@gmail.com

Resumen

Una característica de las enfermedades cardíacas es la alteración muscular, tanto en el músculo esquelético como en el músculo cardíaco, causada por un desequilibrio en el Sistema Ubitiquina Proteasoma (SUP). Este sistema es un mecanismo importante para mantener la homeostasis celular al degradar las proteínas dañadas o mal plegadas. Su alteración contribuye a la progresión de las enfermedades cardíacas al generar atrofia muscular periférica y daños a nivel del músculo cardíaco, lo que causa intolerancia al ejercicio en estos pacientes. La modulación del SUP puede ser una estrategia terapéutica prometedora mediante la aplicación de rehabilitación cardíaca, gracias a los efectos beneficiosos del ejercicio físico al optimizar la respuesta celular al estrés oxidativo y favorecer la recuperación muscular a nivel molecular.

Palabras Clave: sistema ubitiquina-proteasoma, rehabilitación cardíaca, atrofia muscular, enfermedades cardíacas, ejercicio

Abstract

A hallmark of heart disease is muscle impairment, both in skeletal and cardiac muscle, caused by an imbalance in the Ubitikin Proteasome System (UPS). This system is an important mechanism for maintaining cellular homeostasis by degrading damaged or misfolded proteins. Its disruption contributes to the progression of heart disease by generating peripheral muscle atrophy and damage to the cardiac muscle, which causes exercise intolerance in these patients. Modulating the UPS may be a promising therapeutic strategy through cardiac rehabilitation, thanks to the beneficial effects of physical exercise in optimizing the cellular response to oxidative stress and promoting muscle recovery at the molecular level.

Keywords: Ubiquitin-Proteasome System (UPS), Cardiac Rehabilitation, Muscle Atrophy, Heart diseases, exercise

Introducción

La actividad física proporciona muchos efectos beneficiosos para la salud, ayudando a prevenir y mejorar el estado de enfermedades cardíacas. Sin embargo, ciertos mecanismos a nivel celular que median estos beneficios para la salud siguen siendo poco conocidos.

Una característica de las enfermedades cardíacas es la atrofia muscular y alteraciones en el músculo cardíaco, causadas por un desequilibrio en el recambio proteico, dando como resultado la acumulación de proteínas dañadas o mal plegadas a causa de la incapacidad de eliminarlas mediante la degradación proteica. Si a esto le sumamos la inactividad física y el envejecimiento, se obtiene como resultado la intolerancia al ejercicio y el aumento en la mortalidad (Gallagher et al., 2023; Nishimura et al., 2021).

El Sistema Ubitiquina-Proteasoma es un sistema esencial para el mantenimiento de la homeostasis celular en el miocardio y el músculo esquelético. Su función es etiquetar

proteínas dañadas o mal plegadas añadiendo moléculas de ubiquitina, para proceder con su posterior degradación (Nishimura et al., 2021).

Referente al músculo cardíaco, este sistema no solo participa en el recambio proteico basal, sino que también modula procesos críticos como la respuesta al estrés oxidativo, la regulación de la apoptosis y la señalización de factores de crecimiento (Cunha et al., 2012; Zhan et al., 2024). Su disfunción se ha asociado con patologías como la hipertrofia miocárdica, la insuficiencia cardíaca y la isquemia-reperfusión, donde una característica es la acumulación de proteínas mal plegadas y una alteración en las vías de señalización dependientes de ubiquitina (Zhan et al., 2024).

El SUP es un regulador clave del músculo esquelético que afecta las propiedades contráctiles y el metabolismo muscular a través de múltiples mecanismos, como las vías de señalización y la degradación del aparato contráctil (Peris-Moreno et al., 2021). En el músculo esquelético la alteración de este sistema está involucrada en una serie de condiciones caquéticas que disminuyen la calidad de vida del paciente (Gallagher et al., 2023).

La rehabilitación cardíaca surge como una estrategia terapéutica integral que, mediante ejercicio físico dosificado, nutrición y manejo psicológico, podría modular de forma positiva este sistema (Adams et al., 2021). Estudios recientes demuestran que el ejercicio aeróbico regular estimula la actividad del proteasoma a través de la regulación de chaperonas moleculares reduciendo el estrés oxidativo en cardiomiocitos (Bodine, 2020). Tanto el entrenamiento aeróbico como el de fuerza son tratamientos eficaces en pacientes con insuficiencia cardíaca al aportar beneficios para la salud, mayor calidad de vida y mejor supervivencia al revertir déficits en el músculo esquelético (Gallagher et al., 2023).

El presente ensayo tiene como objetivo revisar bibliografía actual y destacar cómo la rehabilitación cardíaca es importante para la modulación del SUP, al mejorar la atrofia muscular y prevenir el estrés oxidativo en pacientes con enfermedad cardíaca, mejorando su calidad de vida.

El SUP (Sistema Ubiquitina-Proteasoma)

El sistema ubiquitina-proteasoma controla principalmente la mayor parte de la degradación de proteínas en las células eucariotas (Zhan et al., 2024). Está compuesto por cientos de proteínas y controla su destino por ubiquitinación (proceso biológico en que la proteína ubiquitina se une covalentemente a otras proteínas, marcándolas para diferentes destinos celulares, como la degradación o la modulación de su actividad), una modificación llevada a cabo por la cascada enzimática E1 (enzima activadora de ubiquitina), E2 (enzima conjugadora de ubiquitina), E3 (ubiquitina ligasa) (Y. Li et al., 2022; Peris-Moreno et al., 2021). Estas enzimas activan, transportan y unen respectivamente la ubiquitina a las proteínas diana antes de la degradación en el complejo proteasoma (Gallagher et al., 2023).

El proceso se inicia con la unión de múltiples moléculas de ubiquitina a una proteína diana, la cual es reconocida y degradada por el complejo proteasoma 26S (Peris-Moreno et al., 2021). Este sistema regula múltiples funciones celulares como el ciclo celular, la respuesta al estrés y la apoptosis (Y. Li et al., 2022).

En el corazón, el SUP participa de forma activa en la remodelación del miocardio, controlando la acumulación de proteínas defectuosas que, de otra manera, podrían provocar disfunción celular y progresión hacia insuficiencia cardíaca (Zhan et al., 2024). Estudios recientes han demostrado que el ejercicio físico, especialmente en protocolos de rehabilitación cardíaca, activa vías que mejoran la función del SUP y de la autofagia, promoviendo así la homeostasis celular (Gallagher et al., 2023; Nishimura et al., 2021).

Asimismo, las desubiquitinasas (DUBs) han emergido como reguladoras clave del equilibrio del SUP en enfermedades cardiovasculares. Algunas DUBs como USP4 o USP14

modulan procesos inflamatorios y fibrosis miocárdica, promoviendo nuevas posibilidades terapéuticas (Zhan et al., 2024).

En el músculo esquelético la homeostasis muscular es impulsada principalmente por el SUP que controla las vías de señalización, la estructura contráctil, la arquitectura celular, el metabolismo energético y la traducción de proteínas, permitiendo así un ajuste fino del metabolismo muscular. Está implicado en una serie de condiciones caquéticas; su activación excesiva tiene que ver con procesos de atrofia muscular al promover la degradación de proteínas estructurales esenciales, como actina y miosina (Peris-Moreno et al., 2021). Esta degradación ocurre cuando las proteínas son marcadas por ubiquitina y posteriormente eliminadas por el proteasoma 26S (Y. Li et al., 2022).

Durante enfermedades crónicas o períodos prolongados de inactividad, como ocurre en pacientes con enfermedades cardiovasculares, el SUP se encuentra sobreactivado en el músculo esquelético, acelerando la pérdida de masa muscular (Pang et al., 2023; Zhan et al., 2024).

Rehabilitación Cardíaca

La Organización Mundial de la Salud (OMS), definió a la rehabilitación cardíaca (RC) por primera vez en la década de 1960 como: “el conjunto de actividades que tienen un impacto beneficioso sobre la enfermedad en sí y el funcionamiento físico, psicológico y social del paciente, destinadas a mejorar la calidad de vida y promover una recuperación más normal de la vida social”. El concepto de rehabilitación cardíaca ha evolucionado significativamente en las últimas décadas y ha tomado mucha importancia, convirtiéndose en un campo dinámico y en expansión (Liu et al., 2024).

La RC se realiza mediante un enfoque multidisciplinario con la participación de: cardiólogos, fisioterapeutas, enfermeras, nutricionistas y psicólogos, enfocado en mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida. Comprende entrenamiento físico estructurado, tanto aeróbico como de resistencia o fuerza, prescrito de acuerdo a la evaluación inicial, y realizado de 3 a 5 veces por semana (Kourek et al., 2024). También incluye educación sobre un estilo de vida saludable (nutrición, manejo de factores de riesgo, abandono del tabaco) y soporte psicosocial para reducir el estrés y mejorar la adherencia al tratamiento por parte del paciente (Serna-Trejos et al., 2025).

La RC ha demostrado reducir la mortalidad cardiovascular y mejorar la capacidad aeróbica, con beneficios sostenidos a mediano y largo plazo, de acuerdo a la evidencia actual (Dibben et al., 2023; Gallagher et al., 2023; Molloy et al., 2023; Ozemek et al., 2023). Puede realizarse de manera presencial, teleasistida o híbrida para mejorar la capacidad funcional y reducir eventos hospitalarios.

Reflexión-Argumentación

La rehabilitación cardíaca emerge como una estrategia terapéutica multicomponente que, mediante ejercicio físico dosificado, nutrición y manejo psicológico podría modular positivamente este sistema (Adams et al., 2021). La evidencia demuestra que el ejercicio aeróbico regular estimula la actividad del proteasoma a través de la regulación de chaperonas moleculares reduciendo así el estrés oxidativo en cardiomiocitos (Bodine, 2020). Tanto el entrenamiento aeróbico como el de fuerza son tratamientos eficaces en pacientes con insuficiencia cardíaca al aportar beneficios para la salud, mayor calidad de vida y mejor supervivencia al revertir daños a nivel celular en el músculo esquelético (Gallagher et al., 2023).

Durante el proceso de atrofia, la degradación de las proteínas se acelera, y la síntesis proteica disminuye, resultando en una rápida disminución de la masa muscular y aumentando los niveles de fragilidad y discapacidad. Esta situación reduce la calidad de vida e incluso

puede conducir a un aumento de la mortalidad. Con el aumento de pacientes con enfermedades crónicas y la mayor esperanza de vida, el envejecimiento saludable y la vida independiente requieren el mantenimiento de la masa muscular. Por lo tanto, ahora es más urgente que nunca comprender a fondo los mecanismos moleculares que rigen la masa y la función muscular (Pang et al., 2023).

En cardiomiopatías, la regulación de la actividad proteasómica se relaciona con una mejor recuperación funcional y menor progresión del daño cardíaco (Pang et al., 2023). Además de reducir la pérdida de masa muscular asociada con la inmovilización e insuficiencia cardíaca (Gallagher et al., 2023; Pang et al., 2023). Se mejora la respuesta al ejercicio terapéutico, optimizando la síntesis proteica y regeneración muscular (Gallagher et al., 2023; Pang et al., 2023), disminuyendo la inflamación y el estrés oxidativo, logrando un ambiente más propicio para la recuperación funcional (D. Li & Ma, 2025).

La combinación de ejercicio supervisado y estrategias farmacológicas enfocadas en el SUP representa una vía prometedora para acelerar la recuperación muscular y mejorar la calidad de vida de los pacientes en rehabilitación cardíaca (Bodine, 2020; Gallagher et al., 2023; D. Li & Ma, 2025; Pang et al., 2023).

Conclusión

La rehabilitación cardíaca es una intervención multidisciplinaria con evidencia sólida en mejorar la calidad de vida del paciente y el pronóstico cardiovascular.

La rehabilitación cardíaca basada en ejercicio físico juega un papel clave en modular el sistema ubiquitina-proteasoma (SUP), reduciendo su hiperactividad y promoviendo la homeostasis proteica en el tejido muscular.

El control de calidad proteico mediado por SUP se ve afectado con el envejecimiento y las enfermedades. El ejercicio es un enfoque no farmacológico bien reconocido para promover las tasas de recambio proteico muscular.

Durante el proceso de atrofia, la degradación de las proteínas se acelera y la síntesis proteica disminuye resultando en menor masa muscular, aumentando los niveles de fragilidad y discapacidad. Esta condición reduce la calidad de vida e incluso puede conducir a un aumento de la mortalidad.

La rehabilitación cardíaca actúa como un modulador integral del sistema ubiquitina-proteasoma, equilibrando la degradación y síntesis proteica en el corazón, lo que aporta beneficios clínicos evidentes en la capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con enfermedad cardiovascular. Este efecto molecular, junto con la mejora de factores inflamatorios y oxidativos, ubica a la RC como una estrategia terapéutica importante para el manejo y prevención de la progresión de la enfermedad cardíaca.

Conflicto de Intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Adams, V., Wunderlich, S., Mangner, N., Hommel, J., Esefeld, K., Gielen, S., Halle, M., Ellingsen, Ø., Van Craenenbroeck, E. M., Wisløff, U., Pieske, B., Linke, A., & Winzer, E. B. (2021). Ubiquitin-proteasome-system and enzymes of energy metabolism in skeletal muscle of patients with HFpEF and HFrEF. *ESC Heart Failure*, 8(4), 2556–2568. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13405>
- Bodine, S. C. (2020). Edward F. Adolph Distinguished Lecture. Skeletal muscle atrophy: Multiple pathways leading to a common outcome. *Journal of Applied Physiology*, 129(2), 272–282. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00381.2020>

- Cunha, T. F., Bacurau, A. V. N., Moreira, J. B. N., Paixão, N. A., Campos, J. C., Ferreira, J. C. B., Leal, M. L., Negrão, C. E., Moriscot, A. S., Wisløff, U., & Brum, P. C. (2012). Exercise Training Prevents Oxidative Stress and Ubiquitin-Proteasome System Overactivity and Reverse Skeletal Muscle Atrophy in Heart Failure. *PLoS ONE*, 7(8), e41701. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0041701>
- Dibben, G. O., Faulkner, J., Oldridge, N., Rees, K., Thompson, D. R., Zwisler, A. D., & Taylor, R. S. (2023). Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. *European Heart Journal*, 44(6), 452. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAC747>
- Gallagher, H., Hendrickse, P. W., Pereira, M. G., & Bowen, T. S. (2023). Skeletal muscle atrophy, regeneration, and dysfunction in heart failure: Impact of exercise training. *Journal of Sport and Health Science*, 12(5), 557–567. <https://doi.org/10.1016/J.JSHS.2023.04.001>
- Kourek, C., Briasoulis, A., Magouliotis, D. E., Skoularigis, J., & Xanthopoulos, A. (2024). Latest updates on structure and recommendations of cardiac rehabilitation programs in chronic heart failure. *World Journal of Clinical Cases*, 12(8), 1382. <https://doi.org/10.12998/WJCC.V12.I8.1382>
- Li, D., & Ma, Q. (2025). Ubiquitin-specific protease: an emerging key player in cardiomyopathy. *Cell Communication and Signaling: CCS*, 23(1), 143. <https://doi.org/10.1186/S12964-025-02123-0>
- Li, Y., Li, S., & Wu, H. (2022). Ubiquitination-Proteasome System (UPS) and Autophagy Two Main Protein Degradation Machineries in Response to Cell Stress. *Cells* 2022, Vol. 11, Page 851, 11(5), 851. <https://doi.org/10.3390/CELLS11050851>
- Liu, J., Zhao, Q., Shen, Q., Meng, X., Zheng, Y., Lu, C., & Zheng, Y. (2024). Advances in theories and models of cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction: A narrative review. *Medicine*, 103(51), e39755. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039755>
- Molloy, C. D., Long, L., Mordi, I. R., Bridges, C., Sagar, V. A., Davies, E. J., Coats, A. J. S., Dalal, H., Rees, K., Singh, S. J., & Taylor, R. S. (2023). Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure – 2023 Cochrane systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, 25(12), 2263–2273. <https://doi.org/10.1002/EJHF.3046>
- Nishimura, Y., Musa, I., Holm, L., & Lai, Y. C. (2021). Recent advances in measuring and understanding the regulation of exercise-mediated protein degradation in skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 321(2), C276–C287. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00115.2021>
- Ozemek, C., Arena, R., Rouleau, C. R., Campbell, T. S., Hauer, T., Wilton, S. B., Stone, J., Laddu, D., Williamson, T. M., Liu, H., Chirico, D., Austford, L. D., & Aggarwal, S. (2023). Long-Term Maintenance of Cardiorespiratory Fitness Gains After Cardiac Rehabilitation Reduces Mortality Risk in Patients With Multimorbidity. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 43(2), 109–114. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000734>
- Pang, X. S., Zhang, P., Chen, X. P., & Liu, W. M. (2023). Ubiquitin-proteasome pathway in skeletal muscle atrophy. *Frontiers in Physiology*, 14, 1289537. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1289537>
- Peris-Moreno, D., Cussonneau, L., Combaret, L., Polge, C., & Taillandier, D. (2021). Ubiquitin Ligases at the Heart of Skeletal Muscle Atrophy Control. *Molecules*, 26(2), 407. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26020407>

- Serna-Trejos, J. S., Castro-Galvis, C. A., Bermúdez-Moyano, S. G., Rodríguez-Fonseca, L. C., Montenegro-Apraez, Á. A., Miño-Bernal, J. F., Salazar-Rodríguez, L. M., & Bravo-Echeverry, V. (2025). Actualización en rehabilitación cardíaca en el paciente crítico cardiovascular: una revisión del tema. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 25(2), 350–360. <https://doi.org/10.1016/J.ACCI.2025.01.004>
- Zhan, X., Yang, Y., Li, Q., & He, F. (2024). The role of deubiquitinases in cardiac disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 26, e3. <https://doi.org/10.1017/ERM.2024.2>