

# Variaciones de los niveles plasmáticos de VEGF con el ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria crónica

## Plasma VEGF Level Changes with Exercise in Patients with Chronic Coronary Artery Disease

JUAN A. GAGLIARDI<sup>MTSAC, 1,2</sup>, NEIVA MACIEL<sup>1</sup>, JOSÉ L. CASTELLANO<sup>MTSAC, 1</sup>, VERÓNICA MIKSZTOWICZ<sup>3</sup>, GABRIELA BERG<sup>3</sup>, RICARDO J. GELPI<sup>MTSAC, 4</sup>

### RESUMEN

Con el objetivo de evaluar el efecto del ejercicio físico agudo y programado sobre los niveles plasmáticos de VEGF en pacientes coronarios crónicos estables, se estudiaron 21 pacientes < 75 años a los que luego de la evaluación basal se les realizó un estudio de perfusión miocárdica con esfuerzo (agudo) y posteriormente se asignaron en forma aleatoria a realizar ejercicios programados de rehabilitación o continuar con el tratamiento habitual.

Los valores de VEGF disminuyeron significativamente en el posesfuerzo de la ergometría de la SPECT (de  $49,59 \pm 6,06$  a  $31,83 \pm 5,62$  pg/ml;  $p = 0,021$ ). Al mes, los valores aumentaron ( $70,90 \pm 14,44$  pg/ml) con tendencia no significativa respecto del valor basal ( $p = 0,1$ ) y significativamente respecto de los valores del posesfuerzo inmediato ( $p < 0,01$ ). No se observaron cambios significativos en los valores de VEGF a los 3 meses y tampoco al comparar los resultados según la presencia de isquemia o la realización de ejercicios programados.

El ejercicio agudo indujo una reducción significativa en los valores de VEGF, sin diferencias entre el ejercicio programado y el grupo control.

**Palabras clave:** Enfermedad coronaria - Ejercicio - Factor A de crecimiento endotelial vascular

### ABSTRACT

The aim of this study was to assess the effect of acute and programmed physical exercise on plasma VEGF levels in chronic stable coronary artery disease patients. Following baseline evaluation, 21 patients < 75 years underwent a stress myocardial perfusion scan (acute), and were then randomly assigned to perform programmed rehabilitation exercise or continue with their normal therapy. VEGF assessed by SPECT imaging significantly decreased after stress ergometry (from  $49.59 \pm 6.06$  to  $31.83 \pm 5.62$  pg/ml;  $p=0.021$ ). At one month, it increased ( $70.90 \pm 14.44$  pg/ml) though not significantly with respect to baseline values ( $p=0.1$ ) and significantly with respect to immediate post-stress values ( $p<0.01$ ). No significant changes were observed in VEGF at 3 months or when results were compared according to the presence of ischemia or programmed exercise.

Acute exercise induced a significant reduction in VEGF values, without differences between programmed exercise and the control group.

**Key words:** Coronary Artery Disease - Exercise - Vascular Endothelial Growth Factor A

### Abreviaturas

PD	Puntaje de diferencia o isquemia	SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
PE	Puntaje de esfuerzo	VEGF	Vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento endotelial vascular)
PR	Puntaje de reposo		

### INTRODUCCIÓN

El ejercicio físico programado ha demostrado que es efectivo en la mejoría de la sintomatología, la calidad de vida y en ocasiones de parámetros indicadores de isquemia, por lo que la implementación de progra-

mas de rehabilitación cardiovascular se constituye en una herramienta muy importante como complemento del tratamiento médico y la revascularización miocárdica. (1)

La actividad física promueve la angiogénesis a través de un aumento de los niveles y/o vida media del fac-

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:232-235. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i3.5490>

Recibido: 17/11/2014 - Aceptado: 01/12/2014

Dirección para separatas: Dr. Juan A. Gagliardi - Pi y Margall 750 - 2° piso - (C1155ADP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina - Tel.-Fax 54-11 4121-0873 - e-mail: jgagliardi@fibertel.com.ar

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> División Cardiología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich"

<sup>2</sup> Investigador Asociado del Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

<sup>3</sup> Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas del Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

<sup>4</sup> Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

tor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y de otros factores. Por otro lado, la isquemia es uno de los principales estímulos para la producción de VEGF y para la amplificación local de sus efectos. (2, 3)

Si bien algunos autores han utilizado la inyección intravenosa o intracoronaria de VEGF para estimular la angiogénesis, (4, 5) el ejercicio físico programado y, tal vez, la producción de pequeños estímulos isquémicos repetidos podrían ser mecanismos útiles para determinar un aumento endógeno del VEGF y, por lo tanto, favorecer el desarrollo de circulación colateral efectiva.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del ejercicio físico agudo, como el realizado en la prueba de esfuerzo durante un estudio de perfusión miocárdica, sobre los niveles plasmáticos de VEGF en pacientes coronarios crónicos estables y, luego, el efecto del ejercicio físico programado comparado con un grupo control.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 21 pacientes menores de 75 años, con enfermedad coronaria estable, demostrada por cinecoronariografía, infarto previo o estudios de perfusión positivos de más de 6 meses de evolución y que no hubieran participado en grupos de ejercicio programado en los últimos 3 meses.

Luego de la evaluación basal, a todos los pacientes se les realizó un estudio de perfusión miocárdica con esfuerzo (ergometría) con SPECT. *A posteriori* se conformaron dos grupos con asignación aleatoria: uno que realizó un plan de ejercicio programado de tres sesiones semanales durante 12 semanas y otro que continuó con el tratamiento médico habitual (grupo control).

Se obtuvieron muestras de sangre en el examen basal, en la recuperación a los 30 minutos de finalizado el ejercicio y al mes y a los 3 meses de seguimiento.

Para el dosaje de VEGF se utilizó un equipo comercial "Quantikine" (R&D, cat N° DVE00), que consiste en una técnica de enzimoimmunoensayo *sandwich* con un anticuerpo monoclonal anti-VEGF humano. Esta técnica permite el dosaje de VEGF en concentraciones de 15,6 pg/ml hasta 1.000 pg/ml, con un coeficiente de variación intraensayo e interensayo de alrededor del 5% y el 8%, respectivamente.

Las imágenes obtenidas con SPECT <sup>99m</sup>Tc MIBI se analizaron en un modelo de 17 segmentos, otorgándole a cada segmento un puntaje de 0 = perfusión normal; 1 = hipoperfusión leve; 2 = hipoperfusión moderada; 3 = hipoperfusión grave y 4 = aperfusión. Se obtuvieron los puntajes de reposo (PR), esfuerzo (PE) y diferencia o isquemia (PD). Un PD ≥ 2 se consideró positivo para isquemia.

Los ejercicios programados se realizaron en dos sesiones semanales en un centro de rehabilitación y una tercera en el domicilio del paciente.

## Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como frecuencia y su porcentaje. Las variables continuas se expresan como medias ± desviación estándar o error estándar de la media y mediana (intervalo intercuartil) según su distribución.

El análisis de las variables discretas se realizó con la prueba de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher según correspondiera.

Las variables continuas se analizaron con la prueba de la *t* para dos grupos o con la de Kruskal-Wallis según su distribución. La comparación intragrupo de las variables continuas se

realizó con la prueba de la *t* para datos apareados. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación institucional y se obtuvo el consentimiento informado de los participantes.

## RESULTADOS

La edad promedio de los 21 pacientes era de  $62,5 \pm 7$  años; 17 de ellos eran hombres (80,9%). Factores de riesgo: hipertensión arterial en 17 pacientes (81,0%), diabetes en 2 (9,5%), dislipidemia en 14 (66,7%) y tabaquismo en 2 (9,5%). Antecedentes de infarto previo en 8 pacientes (38,1%), de angioplastia en 7 (33,3%) y de cirugía previa en 2 (9,5%).

El PE y el PR en la perfusión miocárdica fueron 5 (0-11) y 0 (0-7,5), respectivamente. Nueve pacientes presentaron isquemia con una mediana de PD de 4 (2-6), PE de 8 (5,5-19) y PR de 2 (0-16).

No hubo diferencias en el resultado de la prueba de esfuerzo según la presencia de isquemia en la SPECT. La frecuencia cardíaca máxima durante el esfuerzo fue de  $120,3 \pm 16$  lpm en los pacientes con isquemia y de  $119,3 \pm 16$  lpm en los pacientes sin isquemia ( $p = 0,89$ ).

Diez pacientes fueron asignados a ejercicios programados de rehabilitación y 11 al grupo control.

Los resultados de la medición del VEGF en el ejercicio agudo se resumen en la Tabla 1. Los valores de VEGF descendieron significativamente en el posesfuerzo de la cámara gamma (de  $49,49 \pm 6,06$  pg/ml a  $31,83 \pm 5,62$  pg/ml;  $p = 0,021$ ). Al mes, los valores aumentaron significativamente respecto de los valores del posesfuerzo inmediato ( $70,90 \pm 14,44$  pg/ml;  $p = 0,007$ ), con una tendencia no significativa respecto de los valores basales ( $p = 0,10$ ).

A los 3 meses se observó un aumento no significativo respecto de los valores basales ( $p = 0,12$ ), con valores similares a los medidos al mes (Figura 1).

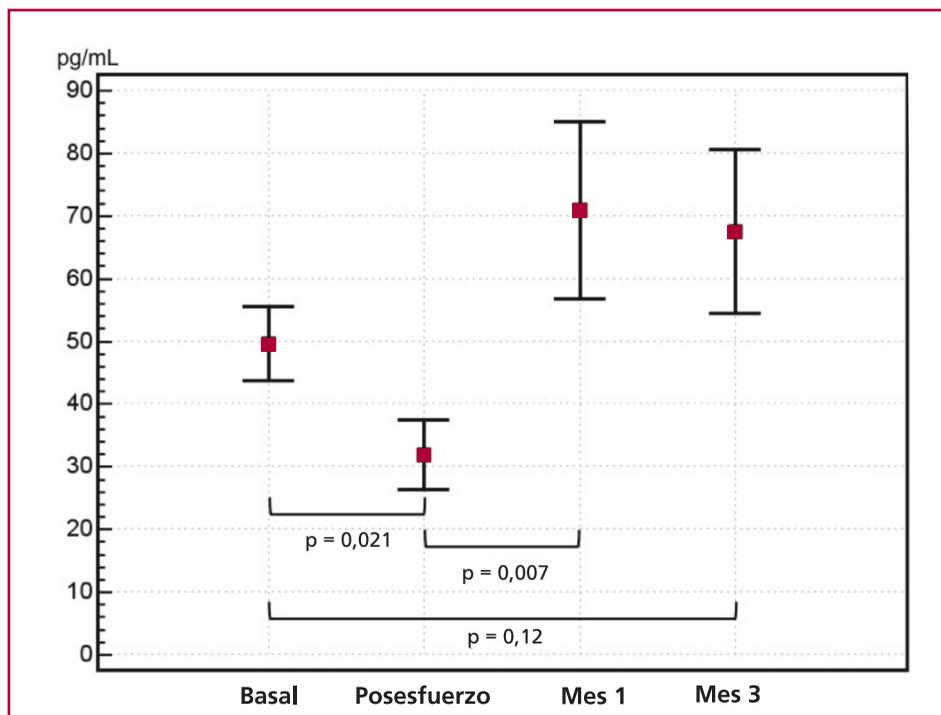
**Tabla 1.** Niveles de VEGF en el ejercicio agudo en el total de la población estudiada ( $n = 21$ ) y en los subgrupos según presencia o ausencia de isquemia en el estudio de perfusión

	Basal	Pos-esfuerzo	Mes 1	Mes 3
Media	49,59	31,83*	70,90† ‡	67,48
EE	6,06	5,62	14,44	13,31
<b>Sin isquemia (n = 12)</b>				
Media	46,69	34,29*	78,71††	63,25
EE	6,78	9,60	22,07	17,14
<b>Isquemia (n = 9)</b>				
Media	53,44	28,56‡‡	60,50§	73,11
EE	11,26	3,65	17,35	22,11

EE: Error estándar de la media.

\*  $p = 0,021$  vs. basal; †  $p = 0,007$  vs. posesfuerzo; ‡  $p = 0,10$  vs. basal.

††  $p = 0,05$  vs. posesfuerzo; ‡‡  $p = 0,057$  vs. basal; §  $p = 0,07$  vs. posesfuerzo.



**Fig. 1.** Variación de los niveles de VEGF (pg/ml) con el ejercicio agudo y al mes y a los 3 meses de seguimiento.

Al analizar los datos según la presencia de isquemia en la perfusión miocárdica, los resultados fueron similares a los de la población general (véase Tabla 1). No hubo relación entre los cambios en el VEGF y el grado de isquemia observado en la SPECT.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento a 1 y 3 meses en los pacientes que realizaron ejercicios programados de rehabilitación cardiovascular (Tabla 2).

No se evidenciaron diferencias de acuerdo con la presencia de isquemia en los pacientes del grupo control o ejercicios programados.

## DISCUSIÓN

Se observó que los valores séricos de VEGF disminuyen significativamente con el ejercicio "agudo". Al analizar según la presencia de isquemia, la tendencia fue similar.

Nuestros resultados difieren de los obtenidos en un estudio que evaluó los niveles de VEGF antes del ejercicio y después de él en pacientes con enfermedad coronaria con una leve disminución no significativa. (6) En la mayoría de los estudios que evaluaron una sesión única de ejercicio máximo no se observaron cambios significativos en los niveles plasmáticos de VEGF. (7-9)

La ausencia de variación en los niveles de VEGF estaría en línea con los datos de que el ejercicio influye positivamente la angiogénesis, la cual, de todas formas, no está determinada directamente por la elevación del VEGF, sino influyendo en la tasa de VEGF. (6)

En el infarto agudo de miocardio se observó una elevación de los valores séricos de VEGF a los 7 y 10 días del evento agudo, (10) pero otros mostraron

**Tabla 2.** Niveles de VEGF a 1 y 3 meses de seguimiento de acuerdo con la realización de ejercicios programados

	Basal	Mes 1	Mes 3
<b>Grupo control (n = 11)</b>			
Media	45,25	82,41	60,68
EE	9,24	26,68	17,87
<b>Grupo ejercicio (n = 10)</b>			
Media	54,35	58,25	74,95
EE	7,89	8,37	20,62

No hubo diferencias significativas. EE: Error estándar de la media.

una reducción significativa inmediatamente luego de la reperfusión. (11) De esta forma, ante un estímulo intenso como la isquemia aguda del infarto, habría un descenso inicial asociado con la reperfusión y tal vez una elevación posterior asociada con el proceso inflamatorio y de reparación, similar a lo hallado con el ejercicio agudo de la ergometría, sobre todo frente a la presencia de isquemia durante el esfuerzo.

Al mes de seguimiento detectamos un incremento de los valores de VEGF, sin que alcanzara significación estadística respecto de los valores basales.

Esta recuperación no fue tan marcada en los pacientes que realizaron ejercicios programados, como si el hecho de hacer ejercicio de rutina implicara un nivel de consumo permanente, lo cual no se manifestó en los pacientes del grupo control.

Las discrepancias observadas con lo publicado podrían resultar de los distintos tiempos transcurridos entre el ejercicio y la extracción de sangre, y de la intensidad y duración de los ejercicios realizados, tanto en el “agudo” como el “crónico”.

### Limitaciones

El presente se trata de un trabajo preliminar con un número pequeño de pacientes, por lo que debería realizarse un estudio con un número significativo de pacientes para corroborar estos resultados.

### CONCLUSIÓN

El ejercicio “agudo” produjo un descenso significativo de los valores de VEGF, mientras que el ejercicio crónico no determinó cambios significativos respecto del grupo control.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Marino JC. Rehabilitación Cardiovascular. En: Bertolasi CA, editor. *Cardiología* 2000. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1998. p. 1178-211.
2. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:2776-9. <http://doi.org/db75bp>
3. Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Krankel N, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation* 2005;111:3391-9. <http://doi.org/fswpxv>
4. Hanif M, Patel A, Dunning J. Might gene therapy offer symptomatic relief for patients with ‘no option’ angina? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:627-32. <http://doi.org/bq9ddf>
5. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, Lopez JJ, Giordano FJ, et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation* 2003;107:1359-65. <http://doi.org/b4cmx9>
6. Danzig V, Mikova B, Kuchynka P, Benakova H, Zima T, Kittnar O, et al. Levels of circulating biomarkers at rest and after exercise in coronary artery disease patients. *Physiol Res* 2010;59:385-92.
7. Thijssen DH, Vos JB, Verseyden C, van Zonneveld AJ, Smits P, Sweep FC, et al. Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training. *Aging Cell* 2006;5:495-503. <http://doi.org/fsgpx2>
8. Van Craenenbroeck EM, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I, Van Tendeloo VF, et al. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. *J Appl Physiol* 2008;104:1006-13. <http://doi.org/cbhdk3>
9. Yang Z, Wang JM, Chen L, Luo CF, Tang AL, Tao J. Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects. *J Hum Hypertens* 2007;21:452-60.
10. Kranz A, Rau C, Kochs M, Waltenberger J. Elevation of vascular endothelial growth factor-A serum levels following acute myocardial infarction. Evidence for its origin and functional significance. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:65-72. <http://doi.org/fdw6rm>
11. Seko Y, Fukuda S, Nagai R. Serum levels of endostatin, vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in patients with acute myocardial infarction undergoing early reperfusion therapy. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:439-42. <http://doi.org/fgcnks>