

Revisiones

Impacto de la actividad física en la homeostasis de factores pro y anti angiogénicos placentarios para un embarazo seguro: Una Revisión Sistemática

María Fernández Vela^{a,*}

^a Departamento de Educación Física, Plástica y Musical, Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad de Cádiz, (Puerto Real), Cádiz, España.

RESUMEN

Introducción: Durante la gestación, la angiogénesis placentaria juega un papel crucial en la formación de nuevos vasos sanguíneos, asegurando un adecuado suministro de oxígeno y nutrientes al feto. La actividad física se ha asociado con beneficios significativos en este proceso fisiológico. El objetivo de esta revisión sistemática, es examinar los efectos de la actividad física sobre la angiogénesis placentaria promoviendo un equilibrio óptimo entre factores pro y antiangiogénicos en mujeres y ratas embarazadas.

Método: Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las directrices de PRISMA. Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas Pubmed y Web of Science sin límites de fecha. Se seleccionaron estudios originales de cualquier diseño realizados en mujeres y ratas hembras.

Resultados: De los 3.972 estudios inicialmente obtenidos de las diferentes bases de datos, se incluyeron finalmente 11 estudios tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Ocho de los once estudios observaban el efecto de la actividad física en mujeres y los tres restantes, en ratas.

Conclusiones: La actividad física produce variaciones en los niveles de factores angiogénicos en embarazadas, reforzando el papel de dicha actividad para fomentar la angiogénesis placentaria, disminuyendo el riesgo de complicaciones gestacionales.

Palabras clave: Angiogénesis; Embarazo; Placenta; Actividad Física; Factores pro/antiangiogénicos.

Impact of Physical Activity on the Homeostasis of Pro- and Anti-Angiogenic Placental Factors for a Safe Pregnancy: A Systematic Review

ABSTRACT

Introduction: During pregnancy, placental angiogenesis plays a crucial role in the formation of new blood vessels, ensuring an adequate supply of oxygen and nutrients to the fetus. Physical activity has been associated with significant benefits in this physiological process. The objective of this systematic review is to examine the effects of physical activity on placental angiogenesis, promoting an optimal balance between pro- and anti-angiogenic factors in pregnant women and rats.

Methods: A systematic review was conducted following PRISMA guidelines. Searches were performed in the electronic databases PubMed and Web of Science with no date restrictions. Original studies of any design conducted in pregnant women and female rats were selected.

Results: Out of the 3,972 studies initially retrieved from the different databases, 11 studies were finally included after applying the inclusion and exclusion criteria. Eight of the eleven studies observed the effect of physical activity in women, and the remaining three in rats.

Conclusions: Physical activity induces variations in the levels of angiogenic factors in pregnant women, reinforcing the role of such activity in promoting placental angiogenesis and reducing the risk of gestational complications.

Keywords: Angiogenesis; Pregnancy; Placenta; Physical Activity; Pro; anti-angiogenic factors.

* Autora de correspondencia: María Fernández Vela, Departamento de Educación Física, Plástica y Musical, Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad de Cádiz, (Puerto Real), Cádiz. Email: fernandezvela22@gmail.com (María Fernández Vela)

<https://doi.org/10.33155/ramd.v17i1-2.1170>

ISSN-e: 2172-5063/ © Consejería de Turismo, Cultura y Deporte de la Junta de Andalucía. Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Impacto da Atividade Física na Homeostase de Fatores Pro e Antiangiogênicos Placentários para uma Gravidez Segura: Uma Revisão Sistemática

RESUMO

Introdução: Durante a gestação, a angiogênese placentária desempenha um papel crucial na formação de novos vasos sanguíneos, garantindo um suprimento adequado de oxigênio e nutrientes ao feto. A atividade física tem sido associada a benefícios significativos neste processo fisiológico. O objetivo desta revisão sistemática é examinar os efeitos da atividade física sobre a angiogênese placentária, promovendo um equilíbrio ideal entre fatores pró e antiangiogênicos em mulheres e ratas grávidas.

Método: Foi realizada uma revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA. Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas PubMed e Web of Science sem restrições de data. Foram selecionados estudos originais de qualquer desenho realizados em mulheres e ratas fêmeas.

Resultados: Dos 3.972 estudos inicialmente recuperados das diferentes bases de dados, 11 estudos foram finalmente incluídos após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Oito dos onze estudos observaram o efeito da atividade física em mulheres, e os três restantes em ratas.

Conclusões: A atividade física induz variações nos níveis de fatores angiogênicos em gestantes, reforçando o papel de tal atividade na promoção da angiogênese placentária e na redução do risco de complicações gestacionais.

Palavras-chave: Angiogênese; Gravidez; Placenta; Atividade Física; Fatores pró/antiangiogênicos.

Introducción

Durante el embarazo, los órganos y sistemas de la madre pasan por adaptaciones fisiológicas significativas para satisfacer las necesidades continuas del feto en desarrollo manteniendo mantener la homeostasis materno-fetal. Sin embargo, cualquier alteración en esta homeostasis puede dar lugar a afecciones específicas del embarazo, siendo las más comunes la diabetes mellitus gestacional, hipertensión y preeclampsia [1].

En lo que respecta al estilo de vida, la actividad física ha demostrado claramente que es beneficiosa para la salud física y psicológica de los seres humanos [2]. La propia Organización Mundial de la Salud en su más reciente guía de recomendaciones sobre actividad física propone que todas las mujeres embarazadas y en puerperio, sin contraindicaciones, deben realizar una actividad física regular durante el embarazo y el postparto. En particular, se recomiendan al menos 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada cada semana con el fin de obtener beneficios notables para la salud. Así como incorporar varias actividades aeróbicas y de fortalecimiento muscular [3]. En este sentido, la actividad física materna reduce el riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con el embarazo, como diabetes gestacional, hipertensión, preeclampsia y parto prematuro, al tiempo que promueve un peso adecuado al nacer [4]. De hecho, existe abundante evidencia científica que muestra los beneficios de llevar una vida activa para obtener resultados saludables durante el embarazo y el posparto [5]. Tal es así que diversas intervenciones conductuales examinan los efectos de la actividad física durante el embarazo, pero pocas han investigado su impacto específico en la placenta [6, 7]. Dado que la placenta desempeña un papel clave en el apoyo y el mantenimiento de un embarazo saludable, la actividad física, a lo largo de la gestación, puede proporcionar una influencia reguladora sobre los procesos biológicos fundamentales de la función placentaria [8].

Por otro lado, la angiogénesis placentaria es uno de esos procesos biológicos que consiste en la creación de nuevas redes de vasos sanguíneos ramificando y alargando vasos previamente existentes en la placenta para establecer nuevas conexiones, y ocurre durante la mayor parte del embarazo, comenzando 21 días después de la concepción y continuando durante toda la gestación [9,10]. Este proceso es crítico para formar un sistema vascular necesario en la placenta para el transporte eficaz de nutrientes, oxígeno y productos de desecho. Además, se han identificado varios factores como reguladores importantes de este fenómeno fisiológico, incluido

el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), las angiopoyetinas-1 y -2 (Ang-1 y Ang- 2) y la familia de proteínas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [11]. Dichas proteínas VEGF son la familia de factores de crecimiento más estudiada y conocida por regular la angiogénesis, y consta de siete proteínas, desde VEGF-A a VEGF-F, y factor de crecimiento de placenta (PlGF). Estos factores de crecimiento inducen la transformación de señales uniéndose a sus receptores transmembrana específicos, activando una serie de proteínas que inducen la proliferación, migración y formación de tubos de células endoteliales [12].

Por otra parte, los macrófagos residentes en la placenta, denominados células de Hofbauer (HBC), realizan diversas funciones durante el embarazo, incluida la presentación de antígenos, la fagocitosis y la secreción de citoquinas. Además, los HBC poseen propiedades angiogénicas, resaltando mayormente la expresión de VEGF. Estos macrófagos generalmente se pueden dividir en clasificaciones M1 y M2. A grandes rasgos, los macrófagos M1 son efectores proinflamatorios del sistema inmunitario, mientras que los M2 son antiinflamatorios, contribuyen a la regulación y reparación de los tejidos, y son los que se encargan de la expresión del VEGF y la promoción de respuestas proangiogénicas [13]. Además, los HBC se han implicado tanto en la vasculogénesis como en la angiogénesis en la placenta a través de su secreción de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2) y el VEGF. Curiosamente, en los últimos años, también se ha demostrado que el inhibidor de la angiogénesis mediado por FGF2 proteína Sprouty 2 (SPRY2) es secretado por los HBC. La expresión de factores pro- y antiangiogénicos por parte de los HBC los convierte en probables reguladores del desarrollo de los vasos sanguíneos [14].

Actividad física y angiogénesis placentaria

La angiogénesis placentaria da lugar a muchos procesos fisiológicos críticos, incluida la embriogénesis, además de guiar el desarrollo y la función adecuados de la placenta. El desequilibrio entre factores pro y antiangiogénicos está implicado en la aparición de enfermedades gestacionales, como la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino [15, 16]. Por lo tanto, mantener una placenta que funcione correctamente es de crucial importancia para un embarazo saludable y exitoso. Mientras que, por otro lado, la actividad física durante el embarazo beneficia a toda la unidad materno-fetal [17] constituyendo un elemento preventivo para el desarrollo de preeclampsia, hipertensión gestacional y diabetes

mellitus gestacional [18]. Por lo tanto, es lógico que la función placentaria también pueda beneficiarse de los efectos de la actividad física durante el embarazo. Así pues, la actividad física regular durante el embarazo se relaciona con mayores niveles séricos de factores pro angiogénicos y menores niveles de factores anti angiogénicos al final del embarazo sin complicaciones, mostrando que este perfil sérico proangiogénico podría ayudar a reducir el riesgo de complicaciones en mujeres que se mantienen físicamente activas [19]. Además, las embarazadas que se mantienen activas físicamente presentan una mayor expresión de VEGF tanto a nivel de proteína como de ARNm en la placenta [20].

Por todo ello, la presente revisión sistemática pretende (i) analizar los efectos de la actividad física sobre los factores pro/antiangiogénicos en mujeres embarazadas sin patologías preexistentes, así como (b) identificar patrones de efectos del ejercicio físico en ratas embarazadas comparándolos a los encontrados en mujeres.

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura científica en las bases de datos electrónicas Pubmed y Web of Science sin límites de fecha. Para ello se desarrolló una estrategia de búsqueda donde las palabras claves incluidas en la ecuación fueron las siguientes: physical activity, exercise, fitness, angiogenesis, pregnancy, placenta, placental growth, pro-angiogenic, anti-angiogenic. Por tanto, dicha ecuación de búsqueda fue la siguiente:

((“physical activity”) OR (exercise) OR (fitness)) AND ((angiogenesis) OR (“placental growth”) OR (pro-angiogenic) OR (anti-angiogenic) AND ((pregnancy) OR placenta)).

Los criterios de inclusión fueron: (i) estudios originales (ii) población libre de enfermedades (iii) mujeres adultas mayores de 18 años, con índice de masa corporal normal o sobreponderado, de edad gestacional inferior a 28 semanas y con embarazo de único feto, o animales (iv) estudios que incluyen análisis de actividad física o ejercicio físico leve-moderado, y (v) estudios que incluyan análisis de diferentes factores pro/antiangiogénicos. Mientras que los criterios de exclusión fueron: (i) estudios de revisión (ii) estudios con otro tipo de población (hombres, mayores o niños) (iii) estudios en los que las mujeres tuviera patologías gestacionales como diabetes gestacional o preeclampsia, o tuviesen embarazos múltiples, y (iv) estudios en los que los animales tuviesen patologías no inducidas.

La figura 1 muestra el diagrama de flujo al aplicar las directrices de PRISMA (21,22).

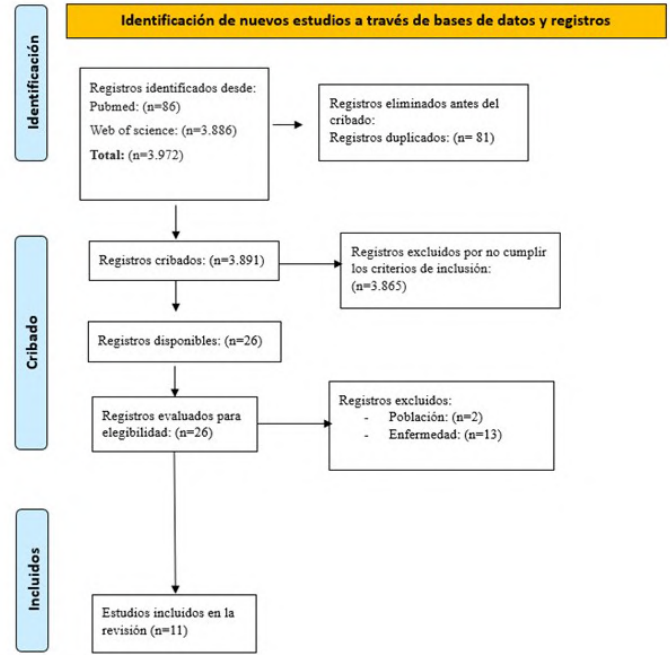


Figura 1. Diagrama de flujo

Resultados

Se identificaron un total de 3.972 estudios a partir de las bases de datos utilizadas. De estos estudios, 81 de ellos fueron eliminados por duplicados. Tras este proceso de eliminación, 3.891 estudios fueron filtrados para excluir estudios de revisión. Finalmente, 3.865 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión tras la lectura del título y resumen. Dicho proceso de cribado culminó con 26 estudios elegibles que fueron evaluados a través de la lectura y análisis del texto completo. Tras su completo análisis, 2 de los 26 estudios fueron excluidos por la población, y 13 por tener algún tipo de enfermedad. Finalmente, en esta revisión sistemática se han incluido 11 artículos.

De los 11 artículos incluidos el 73% (8/11 estudios) estaban basados en mujeres embarazadas y el restante 7% (3/11 estudios) se centraban en animales, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Estos 8 estudios se centraron en observar y comparar la influencia de la actividad física en la angiogénesis en mujeres embarazadas (Tabla 1) y de los 3 restantes mostraban el efecto de ejercicio físico programado sobre la angiogénesis en ratas embarazadas sin patologías (1 estudios), y la comparación de los efectos en ratas embarazadas sanas y ratas embarazadas con patología inducida (2 estudios) (tabla 2).

Descripción y tipos de estudios

Aunque el criterio de fecha incluía todo el periodo se observó que los estudios incluidos oscilan en el rango de 2010 a 2024. Además, respecto al diseño de los trabajos, la Tabla 1 incluye dos estudios preliminares (23,24), dos estudios de cohorte prospectivo (25,26), un estudio de intervención (27) y tres estudios en los que no se especifica su tipo (28-30). Sin embargo, en el caso de la tabla 2, se analizaron tres estudios experimentales (31-33).

Características de la muestra

En cuanto a los participantes de los estudios, la principal diferencia es entre mujeres embarazadas sin enfermedades

preexistentes (Tabla 1) y ratas embarazadas sin patologías no inducidas (Tabla 2). Comenzando por la descripción de la muestra de los estudios basados en mujeres, el número total de participantes incluidos en esta revisión fue de 2.299 personas con una edad media de 32 años. Los estudios con mayor y menor muestra contaban con 1.956 mujeres (25) y 17 mujeres (24), respectivamente. En el 50% (4/8) de los estudios las participantes fueron clasificadas como activas o inactivas físicamente (24, 25, 28, 29), y en uno de ellos (13%), se les clasificó por nivel de actividad física y además por grupo control (23). En el 25% (2/8) de los estudios se clasificó a las embarazadas por la intensidad y frecuencia en la que realizaban actividad física (26, 30) y sólo en uno, se clasificó por IMC (27).

Por otro lado, el número total de ratas que se incluyeron en los estudios de esta revisión fue de 58 hembras. El estudio con mayor y menor muestra contaba con 31 ratas (32) y 9 ratas (31), respectivamente. La clasificación de la muestra fue diferentes en los tres artículos. En uno de ellos, se tuvo en cuenta la edad (31), en otro si las ratas pertenecían a grupo sometido a ejercicio físico o no (32) y en el último, si además de que las ratas pertenecían a grupo sometido a ejercicio físico o no, si habían sido sometidas a patologías inducidas o no (33).

Actividad física

En cuanto a la Tabla 1, el 50% estudios (4/8) midieron el nivel de actividad física de los participantes a través de acelerometría (23,27-29). Sin embargo, en un 25% (2/8) de ellos se estableció mediante cuestionarios de autoinforme (25,26) y en uno, por el cuestionario de actividad física de Kaiser (23). Mientras que sólo uno de ellos midió el nivel de actividad física por intensidades (30). Por otro lado, en Tabla 2 los tres estudios midieron el ejercicio físico a través de una rueda de correr para ratones, solo que dos de ellos incluyeron una ciclocomputadora para mayor efectividad (32,33) y uno no (31).

Análisis de factores pro y anti angiogénicos y sus receptores

Centrándonos en el análisis de factores pro y anti angiogénicos y sus receptores de las mujeres embarazadas (Tabla 1), se puede observar cómo el 38% de los estudios utilizaron Inmunofluorescencia y el análisis de Westernblot/PCR (23,28,29) y uno de ellos, además, espectrofotometría (29). Los cinco estudios restantes (62%) utilizaron TRIzol, ELISA, DELFIA NanoString nCounter y suero materno para realizar este análisis (24- 27,30). Por otro lado, en cuanto a la muestra de ratas (Tabla 2), dos de los tres estudios utilizan ELISA (32,33) y el otro, TRIzol y Westernblot/PCR (31).

Actividad física y angiogénesis placentaria

Las tablas 1 y 2 muestran los hallazgos principales de cada uno de los 11 estudios tanto en mujeres embarazadas como en ratas, respectivamente. Los 8 estudios en mujeres describen la asociación o influencia de la actividad física sobre el equilibrio angiogénico. Mientras que de los 3 estudios en ratas, dos encuentran una influencia positiva del ejercicio físico sobre marcadores angiogénicos, y uno encuentra resultados inversos.

Discusión

Los principales hallazgos de esta revisión sistemática muestran diferencias en los factores pro y antiangiogénicos a favor de embarazadas sanas y físicamente activas frente a aquellas que son físicamente inactivas. En particular en mujeres, se demuestra una influencia de la actividad física y el ejercicio sobre macrófagos antiinflamatorios y su implicación en la producción de factores angiogénicos, así una mayor expresión del factor angiogénico VEGF

(en proteína y ARNm) en la placenta de mujeres físicamente activas. Del mismo modo, la actividad física en mujeres parece estar asociadas a concentraciones más bajas de factores antiangiogénicos. Por otro lado, aunque existen pocos estudios en ratas hembras la mayoría de ellos encuentran un patrón similar al de mujeres embarazadas reforzando el papel del ejercicio físico sobre el perfil angiogénico.

Actividad física y angiogénesis placentaria en mujeres embarazadas

Dos de los ocho estudios (24, 28) exploran la influencia de la actividad física en la polarización de los HBC durante el embarazo. Los hallazgos muestran que las mujeres físicamente activas tenían una proporción significativamente mayor de HBC M2 CD206 en comparación con las inactivas, sugiriendo que la actividad física puede ser un determinante para la polarización de estos macrófagos antiinflamatorios, y, por tanto, aumentar los factores pro angiogénicos (24). Además, en otro estudio, (28) estos autores refuerzan la importancia de estos macrófagos en la placenta, ya que demuestran que están implicados en la producción de factores angiogénicos como VEGF, FGF2 y SPRY2, lo que podría indicar un mecanismo por el cual la actividad física favorece la angiogénesis placentaria. De igual modo, otros autores (29) aunque no explorasen acerca de cómo se polarizan los HBC a través de la actividad física y sus beneficios en cuanto a la producción de factores angiogénicos, descubrieron una mayor expresión de VEGF tanto a nivel de proteína como de ARNm en la placenta de mujeres físicamente activas frente a inactivas. De esta forma, sugieren que el aumento de la expresión de VEGF puede apoyar las adaptaciones vasculares al aumentar potencialmente la angiogénesis placentaria, mejorando en última instancia la función placentaria al modular su transferencia de nutrientes.

Asimismo, en uno de los ocho estudios, indicaron que el ejercicio leve o moderado durante el embarazo (desde las 16 semanas hasta el final de la gestación) no alteró negativamente los resultados fetales/neonatales en una población embarazada sana (30). Esto se comprobó por la ausencia de cambios significativos en el peso al nacer, la relación entre el peso fetal y placentario. Curiosamente, estos autores descubrieron que el ejercicio durante el embarazo aumenta la expresión de ANGL, un factor proangiogénico, sin necesidad de aumento de la hipoxia, el retículo endoplasmático o el estrés oxidativo en embarazadas sanas.

Por otro lado, en uno de los estudios (23) afirman que la concentración basal de PIGF fue significativamente mayor en las mujeres embarazadas activas que en las mujeres embarazadas inactivas. Sin embargo, el estudio ya mencionado de Bhattacharjee J. et al. (30) refuerza que no se encontró diferencias en el nivel de expresión de la proteína PIGF y el ARNm en el tejido placentario de mujeres activas e inactivas. Además, otros autores (25) tampoco encontraron asociación entre PIGF y un nivel de actividad física de ≥ 150 min por semana. Al contrario de todos estos hallazgos, un estudio (26) observó una reducción significativa en la concentración de PIGF en suero materno con un aumento en la frecuencia de actividad física, sugiriendo que la actividad física podría interferir potencialmente con el crecimiento y desarrollo de la placenta en el primer trimestre, pero que podría atribuirse a varios beneficios posteriormente. Algo similar se aportó en otro estudio (27) donde afirman que no se encontró relación significativa entre la actividad física y la vascularización placentaria. Las discrepancias con el resto de los estudios anteriores pueden deberse a las diferentes intensidades y al pequeño rango de actividad física y a la población de estudio, ya que las mujeres de dicho estudio tenían de media un IMC $> 32,9$.

En cuanto a factores anti angiogénicos, el estudio de Weissgerber T. Ll. et al (23) mostró que las concentraciones de sFlt-1 y sEng fueron significativamente más bajas en las mujeres embarazadas activas que en las mujeres embarazadas inactivas. Hallazgos similares se obtuvieron otro estudio (24), donde afirman

TABLA 1. ESTUDIOS BASADOS EN MUJERES

Estudio	Características de la muestra	Diseño del estudio	Resultados	Conclusión
(Goudreau A. D. et al 2023)	N= 22 M - 11 inactivas (32.90±2.69 años) - 10 activas (32.45±2.98 años)	Tipo: Estudio preliminar Mediciones: - AF (Actical; 7 días) - HBC CD68 y HBC CD206 en proteína y ARNm (Biopsia; Western blot y PCR) - VEGF/HBC (Inmunofluorescencia)	HBC CD68 no difiere entre embarazadas activas e inactivas. HBC CD206: ↓ - en embarazos activos. ↑ - como proporción del total en personas activas. VEGF localizado en células que expresan CD68 y CD206, y solo CD68.	La AF impacta positivamente en la polarización de HBC M2, los cuales son los subtipos predominantes en embarazos sanos y sin riesgos de patologías.
(Goudreau A. D. et al, 2023)	N= 17 M - 10 activas (32.50 ± 3.14 años) - 7 inactivas (32.29 ± 2.69 años)	Tipo: No aportado Mediciones: - AF (Actical; 7 días) - VEGF, FGF2 y SPRY2 (Inmunofluorescencia) - Cultivo HBC (condiciones fisiológicas placenta)	VEGF, FGF2 y SPRY2 localizados en células que expresan tanto CD68 como CD206.	Los HBC de todas las polarizaciones, tanto "in vivo como in vitro", producen VEGF, FGF2 y SPRY2 en embarazadas físicamente activas.
(Hardy D. et al, 2021).	N=21 M - 6 (ejercicio baja intensidad (30% FC) - 15 (ejercicio moderado (70% FC).	Tipo: No aportado Mediciones: - ARN placenta (TRIzol) - VEGF, ANG1 Y ANGPT-2 (RT-PCR)	↑ ARNm de ANG1 en embarazadas activas frente a inactivas. ↑ ARNm de VEGF en embarazadas con ejercicio de intensidad moderada	El ejercicio leve/moderado aumenta la angiogénesis y no el estrés oxidativo en embarazos sanos.
(Bhattacharjee J. et al, 2021)	N= 45 M - 22 inactivas (31.5 ± 3.1 años) - 23 activas (32,0 ± 3,0 años)	Tipo: No aportado Mediciones: - AF (Actical; 7 días) - VEGF y PIGF (Western Blot; Evaluación inmunohistoquímica) - ARNm VEGF Y PIGF (Espectrofotometría)	↑ VEGF: en embarazadas activas frente a inactivas. PIGF: no difiere. ↑ ARNm de VEGF: en placenta de embarazadas activas. ARNm de PIGF: no difiere.	La AF aumenta la expresión de VEGF en la placenta, sugiriendo mejores resultados proangiogénicos en mujeres activas.
(Weissgerber T. LI. et al, 2010).	N= 25 M - 16 activas (32,0 ± 3,7 años) - 9 inactivas (31,2 ± 3,9 años) Grupo control N= 27 M - 15 activas NE (32,8 ± 5,1 años) - 12 inactivas NE (33,1 ± 4,4 años)	Tipo: Estudio preliminar. Mediciones: - AF (3 días; Encuesta de AF de Kaiser) - VEGF libre, PIGF y sFLT1 (ELISA)	↓ concentraciones séricas sFLT1 en embarazadas activas. ↑ concentraciones séricas PIGF en embarazadas activas. VEGF libre no detectable en sueros de ninguna embarazada al final de la gestación.	La AF promueve un perfil sérico más proangiogénico en el embarazo.
(Whorton A. et al, 2024).	N= 1.956 M - 743 (<150 min/AF) - 796 (>150 min/AF)	Tipo: Estudio de cohorte prospectivo Mediciones: - AF (3 autoinformes) - PIGF, VEGF y sFLT1 (Suero materno)	PIGF no difiere entre AF < 150 min y ≥ 150 min/semana. VEGF no difiere entre AF < 150 min y ≥ 150 min/semana. sFLT1: menor en AF>150 min/semana.	La disminución de los niveles de sFLT1 explica la asociación entre la AF en el embarazo y un menor riesgo de patologías.
(Ferland S. et al, 2013)	N= 94 M - 15 (grupo 0 a 1) - 36 (grupo 2 a 4) - 43 (grupo >4)	Tipo: Estudio de cohorte observacional prospectivo Mediciones: - AF (Autoinforme) - PIGF (DELFA)	↓ PIGF en embarazadas con > 4 actividades por mes frente a embarazadas con 0 a 1 actividad por mes.	La AF interfiere en el crecimiento y desarrollo placentario en el primer trimestre, mientras que podría proporcionar varios beneficios posteriormente.
(Zafarianeh S. et al, 2024)	N= 92 M (33,3 ± 5,4 años) IMC > 32,9 (4,2)	Tipo: Estudio de intervención Mediciones: - AF (ActiGraph; 3 días; 3 periodos) - VEGF y PEDF (NanoString nCounter)	No asociaciones significativas de AF y % ST con expresión de ARNm de VEGF y PEDF	Un mayor rango de AF podría ser determinante para la expresión de factor pro/antiangiogénicos.

M= Mujer; AF= Actividad Física; HBC= Células de Hofbauer; PIGF= Factor de Crecimiento Placentario (factor proangiogénico); VEGF= Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (factor proangiogénico); HBC M2= Subtipo de macrófago antiinflamatorio; CD68 Y CD206= expresión marcadores de macrófagos M2; FGF2= Factor de Crecimiento de Fibroblastos 2 (factor proangiogénico); ANG1= angiogenina 1 (factor proangiogénico); ANGTP2= angiopoetina-2 (factor proangiogénico); PEDF= factor derivado del epitelio pigmentario (factor antiangiogénico); sFLT1= Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms (factor antiangiogénico); SPRY2= Sprouty 2 (inhibidor angiogénesis); ELISA= Enzimoimmunoanálisis de Adsorción; DELFIA= Analizador de Inmunoensayo Automatizado; ST= Tiempo sedentario.

que alcanzar una actividad física de ≥ 150 min por semana se asoció con niveles más bajos de analito antiangiogénico, y, por tanto, sugieren una relación entre la actividad física en el embarazo y menor riesgo de patologías gestacionales. Finalmente, el estudiante mencionado (23) encontró una correlación inversa significativa entre PIGF y sFlt-1. Durante el embarazo, PIGF sérico fue más alto, y sFlt-1 y sEng fueron más bajos en las embarazadas activas en comparación con las embarazadas inactivas.

Analizando de forma conjunta toda esta evidencia, podemos resaltar la clara influencia de la actividad física sobre el balance angiogénico en mujeres embarazadas. Todo ello, nos lleva a poder

recomendar con certeza a las mujeres embarazadas sin patologías o contraindicaciones la realización de actividad física y/o ejercicio físico por una razón adicional a las conocidas como es el efecto angiogénico a nivel placentario.

Actividad física y angiogénesis placentaria en ratas embarazadas

En esta revisión también se ha querido incluir evidencia científica basada en ratones para poder descubrir patrones similares de los efectos de la actividad física sobre la angiogénesis placentaria. En uno de los tres estudios utilizados con animales (31), a la

TABLA 2. ESTUDIOS BASADOS EN RATAS

Estudio	Características de la muestra	Diseño del estudio	Resultados	Conclusión
(Falcao S. et al, 2010)	N=9 RT (12-15 semanas de edad)	Tipo: Estudio experimental Mediciones: - EF (rueda de correr) - VEGF (TRIZol; Western blot y PCR)	VEGF: En ratones transgénicos sedentarios, los niveles de VEGF en las placentas estaban elevados, pero el ejercicio los normalizó a niveles típicos en ratones entrenados.	EF tiene un efecto positivo en la normalización del desarrollo placentario en ratones transgénicos.
(Jeffrey S. et al, 2012)	N= 18 R - 8 R (EF) - 10 R (no EF)	Tipo: Estudio experimental. Mediciones: - EF (ruedas de alambre y ciclocomputadora; 6 semanas) - VEGF y sFLT1 (ELISA)	↑ VEGF: aumentó en ratas entrenadas ↓ Equilibrio angiogénico (sFLT1/VEGF) en ratas entrenadas	EF antes y durante el embarazo mejora el equilibrio angiogénico en ratas.
(Jeffrey S. et al, 2012)	N= 31 R - 8 R (no EF) - 6 R (EF) - 10 R (RUPP) - 7 R (RUPP + EF)	Tipo: Estudio experimental Mediciones: - EF (ruedas de alambre y ciclocomputadora; 6 semanas) - VEGF y sFLT1 (ELISA)	↑ VEGF en ratas entrenadas frente a las embarazadas no entrenadas, y en RUPP + EF frente a RUPP. ↑ sFLT1 en RUPP ↓ Equilibrio angiogénico (sFLT1/VEGF) en RUPP con EF.	EF durante el embarazo estimula los factores pro-angiogénicos y atenúa el desequilibrio angiogénico en RUPP.

RT= Ratones Transgénicos; RUPP= Reducciones Crónicas en Presión de Perfusión Uterina (hipertensión); EF= Ejercicio Físico; VEGF= Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (factor proangiogénico); sFLT1= Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms (factor antiangiogénico); ELISA= Enzimoimmunoanálisis de Adsorción; PCR= Proteína C Reactiva.

muestra de ratones se les indujo características y síntomas de una de las patologías gestacionales más comunes, la preeclampsia. Los autores de dicho estudio indicaron que, gracias al efecto del ejercicio físico, se normalizó completamente la mayoría de estas características patológicas. Sin embargo, mostraron que existe una mayor expresión de VEGF en las placentas de ratones sedentarios, que disminuyeron significativamente cuando los animales se sometieron al ejercicio físico. Al contrario de estos hallazgos, (32) afirman que los niveles libres circulantes de VEGF disminuyeron en RUPP y aumentaron gracias al entrenamiento al que fueron sometidos los ratones con el funcionamiento de la rueda. Además, mencionan la relación existente de sFlt-1 VEGF/, la cual fue positiva con RUPP pero al someterse al entrenamiento, se volvió inversa, consiguiendo de esta forma la restauración del equilibrio angiogénico (aumento del VEGF libre, disminución del sFlt-1 y aumento de la formación de tubos de células endoteliales). Estos últimos hallazgos han sido respaldados por otro recogido en esta misma revisión (33), en el los autores sugieren que el VEGF aumenta y la relación sFlt-1/VEGF disminuye mediante el entrenamiento físico antes y durante el embarazo, mejorando de esta forma el perfil angiogénico en ratas. Además, con estos hallazgos, se propone en dicho estudio que la actividad física antes y durante el embarazo estimula varias vías moleculares que pueden producir beneficios con respecto a la función placentaria y/o vascular, incluyendo una promoción del equilibrio angiogénico (aumento de VEGF), que puede contribuir a mitigar los efectos de los factores antiangiogénicos (como sFlt-1). Si analizamos en su conjunto las controversias de los resultados hallados sobre VEGF y ejercicio en ratas, un posible mecanismo que podríamos sugerir como implicado sería podría estar en la existencia de una especie de resistencia a nivel de receptores del VEGF. En concreto, podría ser plausible que en el caso del estudio con ratas inducidas (31), aquellos ratones sedentarios con niveles de expresión de VEGF elevada no tengan una absorción o unión a receptores específicos igualmente alta. Y es que debemos recordar que la expresión de VEGF se refiere a la cantidad de esta proteína que es producida y liberada por las células placentarias, mientras que para que dicho VEGF ejerza su efecto, debe unirse a sus receptores específicos en las células. Por ello, una disminución en el número de receptores o una disfunción de los mismos podría ser más frecuente en aquellos ratones sedentarios, mejorando al mismo tiempo como consecuencia del ejercicio. Sin embargo, desafortunadamente, basándonos en la literatura identificada en esta revisión no podemos confirmar esta hipótesis dada la escasez de estudios.

Limitaciones

La presente revisión tiene algunas limitaciones que debe ser comentadas. Una limitación es el bajo número de participantes en la mayoría de los estudios, ya que cinco de los ocho estudios en mujeres embarazadas no superaban las 50 participantes. En el caso de los estudios de ratas embarazadas, el tamaño de la muestra era inferior a 50 en todos los casos. Por ello, sería idóneo realizar análisis de estudios donde la muestra sea mayor para poder afianzar aún más estos efectos de la actividad física sobre las muestras estudiada. Por otro lado, aunque no haya sido el caso de la mayoría de los estudios, otra limitación de algún estudio ha sido la falta de objetividad de los datos de actividad física en la muestra que podría haber disminuido la eficacia de los análisis estadísticos realizados y su extrapolación.

Conclusión

Podemos concluir que (i) la actividad física durante el embarazo influye significativamente en la angiogénesis placentaria, mostrando cambios en la expresión de factores pro y antiangiogénicos que la mantiene en equilibrio y reflejando una posible mejora en la función placentaria y vascular en mujeres activas durante la gestación. Además, se evidencia que (ii) existen variaciones en los niveles de biomarcadores angiogénicos, como VEGF y PlGF, entre mujeres físicamente activas e inactivas durante el embarazo, sugiriendo que la actividad física podría modular la adaptación vascular y la angiogénesis placentaria, lo que potencialmente mitigaría el riesgo de complicaciones gestacionales. Por último, se han identificado (iii) en ratas patrones similares de respuesta de los mecanismos de la angiogénesis placentaria al de mujeres tras ejercicio físico.

Líneas futuras de investigación

Considerando las necesidades de futuros estudios identificadas en esta revisión, podemos indicar que sería interesante estudiar la angiogénesis placentaria con respecto a programas de ejercicio con diferentes tipos de entrenamientos en búsqueda de nuevas adaptaciones fisiológicas en la placenta que puedan ser beneficiosas para la madre y el feto. En concreto, debido a algunas de las discrepancias entre estudios que indican que la intensidad, duración y momento de la actividad física pueden jugar roles cruciales en estos efectos, se requiere más investigación para entender mejor los mecanismos subyacentes y establecer directrices claras sobre la actividad física óptima durante el embarazo para maximizar

los beneficios angiogénicos y minimizar cualquier riesgo potencial. Además, en la actualidad, siguen produciéndose complicaciones durante los embarazos en mujeres que no presentan patologías y siguen sin conocerse las razones. Por ello, es necesario una mayor investigación para determinar cómo diferentes niveles e intensidades de actividad física impactan en la expresión de marcadores angiogénicos.

De igual forma, es de gran importancia que se realicen estudios a mayor escala para conocer el posible papel terapéutico de estos factores en embarazos que si son patológicos, así como para evaluar la seguridad y eficacia de diferentes programas de ejercicio o actividad física en la prevención o mantenimiento de enfermedades gestacionales. Además, con estas futuras investigaciones se requiere una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a estos efectos y la determinación de recomendaciones óptimas de actividad física durante el embarazo. Desde el punto de vista del entendimiento de los mecanismos involucrados en este proceso fisiológico, una posible línea de investigación sería que futuros estudios utilicen modelos celulares in vitro para evaluar la relación entre la actividad física y la angiogénesis placentaria. Otra posibilidad de investigación sería buscar nuevas adaptaciones y respuestas de los mecanismos que producen la angiogénesis placentaria con programas de diferentes tipos de entrenamientos e intensidades.

Bibliografía

- Wen L, Flood VM, Simpson JM, Rissel C, Baur LA. Dietary behaviours during pregnancy: findings from first-time mothers in southwest Sydney, Australia. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010;7(1):13. <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5868-7-13>
- Zhao M, Veeranki SP, Magnussen CG, Xi B. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 Jul 1;370:m2031. doi: 10.1136/bmj.m2031.
- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955
- Mottola MF, Davenport MH, Ruchat S-M, Davies GA, Poitras VJ, Gray CE, et al. 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *Br J Sports Med*. 2018;52(21):1339-46. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2018-100056>
- Ribeiro MM, Andrade A, Nunes I. Physical exercise in pregnancy: benefits, risks and prescription. *J Perinat Med*. 2021 Sep 6;50(1):4-17. doi:10.1515/jpm-2021-0315. PMID: 34478617.
- Nayak M, Peinhaupt M, Heinemann A, Eekhoff MEW, van Mechelen W, Desoye G, et al. Sedentary behavior in obese pregnant women is associated with inflammatory markers and lipid profile but not with glucose metabolism. *Cytokine*. 2016;88:91-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.031>
- van Poppel MNM, Peinhaupt M, Eekhoff MEW, Heinemann A, Oostdam N, Wouters MGAJ, et al. Physical activity in overweight and obese pregnant women is associated with higher levels of proinflammatory cytokines and with reduced insulin response through interleukin-6. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1132-9. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2140>
- Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR. Tissue-resident macrophages. *Nat Immunol*. 2013;14(10):986-95. <https://www.nature.com/articles/ni.2705>
- Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11):a006585-a006585. <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/11/a006585.abstract>
- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997;386(6626):671-4. <http://dx.doi.org/10.1038/386671a0>
- Patan S. J Neurooncol. Vasculogenesis and Angiogenesis as Mechanisms of Vascular Network Formation, Growth and Remodeling 2000;50(1/2):1-15. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1006493130855>
- Huppertz B, Peeters LLH. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*. 2005;8(2):157-67. <http://dx.doi.org/10.1007/s10456-005-9007-8>
- Zulu MZ, Martinez FO, Gordon S, Gray CM. The elusive role of placental macrophages: The Hofbauer cell. *J Innate Immun*. 2019;11(6):447-56. <http://dx.doi.org/10.1159/000497416>
- Anteby EY, Natanson-Yaron S, Greenfield C, Goldman-Wohl D, Haimov-Kochman R, Holzer H, et al. Human placental Hofbauer cells express sprouty proteins: A possible modulating mechanism of villous branching. *Placenta*. 2005;26(6):476-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2004.08.008>
- Hoffmann J, Ossada V, Weber M, Stepan H. An intermediate sFlt-1/PlGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens*. 2017;10:165-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2017.08.003>
- Tun WM, Yap CH, Saw SN, James JL, Clark AR. Differences in placental capillary shear stress in fetal growth restriction may affect endothelial cell function and vascular network formation. *Sci Rep*. 2019;9(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-46151-6>
- Ferraro ZM, Gaudet L, Adamo KB. The potential impact of physical activity during pregnancy on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(2):99-110. <http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0b013e318242030e>
- Fortner RT, Pekow PS, Whitcomb BW, Sievert LL, Markenson G, Chasan-Taber L. Physical activity and hypertensive disorders of pregnancy among Hispanic women. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(4):639-46. <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e3181f58d3e>
- Jaatinen N, Ekholm E, Laivuori FH, Jääskeläinen T. Impact of physical activity on preeclampsia and angiogenic markers in the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *Ann Med*. 2024;56(1). <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2024.2325480>
- Bhattacharjee J, Mohammad S, Goudreau AD, Adamo KB. Physical activity differentially regulates VEGF, PlGF, and their receptors in the human placenta. *Physiol Rep* 2021;9(2). <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.14710>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. marzo de 2021;19:26. doi: 10.1590/s0104-11692007000300023.
- Swartz MK. PRISMA 2020: An Update. *J Pediatr Health Care*. 2021 Jul-Aug;35(4):351. doi:10.1016/j.pedhc.2021.04.011.
- Weissgerber TL, Davies GAL, Roberts JM. Modification of angiogenic factors by regular and acute exercise during pregnancy. *J Appl Physiol*. 2010;108(5):1217-23. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2010>
- Goudreau AD, Everest C, Tanara L, Tzaneva V, Adamo KB. Characterization of Hofbauer cell polarization and VEGF localization in human term placenta from active and inactive pregnant individuals. *Physiol Rep*. 2023;11(11). <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.15741>
- Whorton AE, Pan AY, Palatnik A. Effects of physical activity on placental analytes in nulliparous persons. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;292:158-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.11.018>

26. Ferland S, Bujold E, Giguère Y, Girard M, Demers S, Forest J-C. Association between physical activity in early pregnancy and markers of placental growth and function. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(9):787–92. [http://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30834-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30834-3)
27. Zafarani S, Siwetz M, Leopold-Posch B, Kummer D, Huppertz B, Desoye G, et al. Placental structural adaptation to maternal physical activity and sedentary behavior: findings of the DALI lifestyle study. *Hum Reprod.* 2024;39(7):1449–59. <https://academic.oup.com/humrep/article/39/7/1449/7668509?login=false>
28. Goudreau AD, Tanara L, Tzaneva V, Adamo KB. Examining the effects of gestational physical activity and Hofbauer cell polarization on angiogenic factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(13):6298. <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/13/6298>
29. Bhattacharjee J, Mohammad S, Goudreau AD, Adamo KB. Physical activity differentially regulates VEGF, PlGF, and their receptors in the human placenta. *Physiol Rep.* 2021;9(2). <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.14710>
30. Hardy DB, Mu X, Marchiori KS, Mottola MF. Exercise in pregnancy increases placental angiogenin without changes in oxidative or endoplasmic reticulum stress. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(9):1846–54. https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2021/09000/exercise_in_pregnancy_increases_placental.6.aspx
31. Falcao S, Bisotto S, Michel C, Lacasse A-A, Vaillancourt C, Gutkowska J, et al. Exercise training can attenuate preeclampsia-like features in an animal model. *J Hypertens.* 2010;28(12):2446–53. https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2010/12000/exercise_training_can_attenuate_preeclampsia_like.15.aspx
32. Gilbert JS, Banek CT, Bauer AJ, Gingery A, Dreyer HC. Placental and vascular adaptations to exercise training before and during pregnancy in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;303(5):R520–6. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00253.2012>
33. Gilbert JS, Banek CT, Bauer AJ, Gingery A, Needham K. Exercise training attenuates placental ischemia-induced hypertension and angiogenic imbalance in the rat. *Hypertension.* 2012;60(6):1545–51. <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.112.202275>