



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

IMPACTO DE LAS ESTRATEGIAS DE EJERCICIO FÍSICO EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL INDUCIDA POR CONDUCTA SEDENTARIA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
CON MENCIÓN INTERNACIONAL

Programa de Doctorado en
Medicina Clínica y Salud Pública

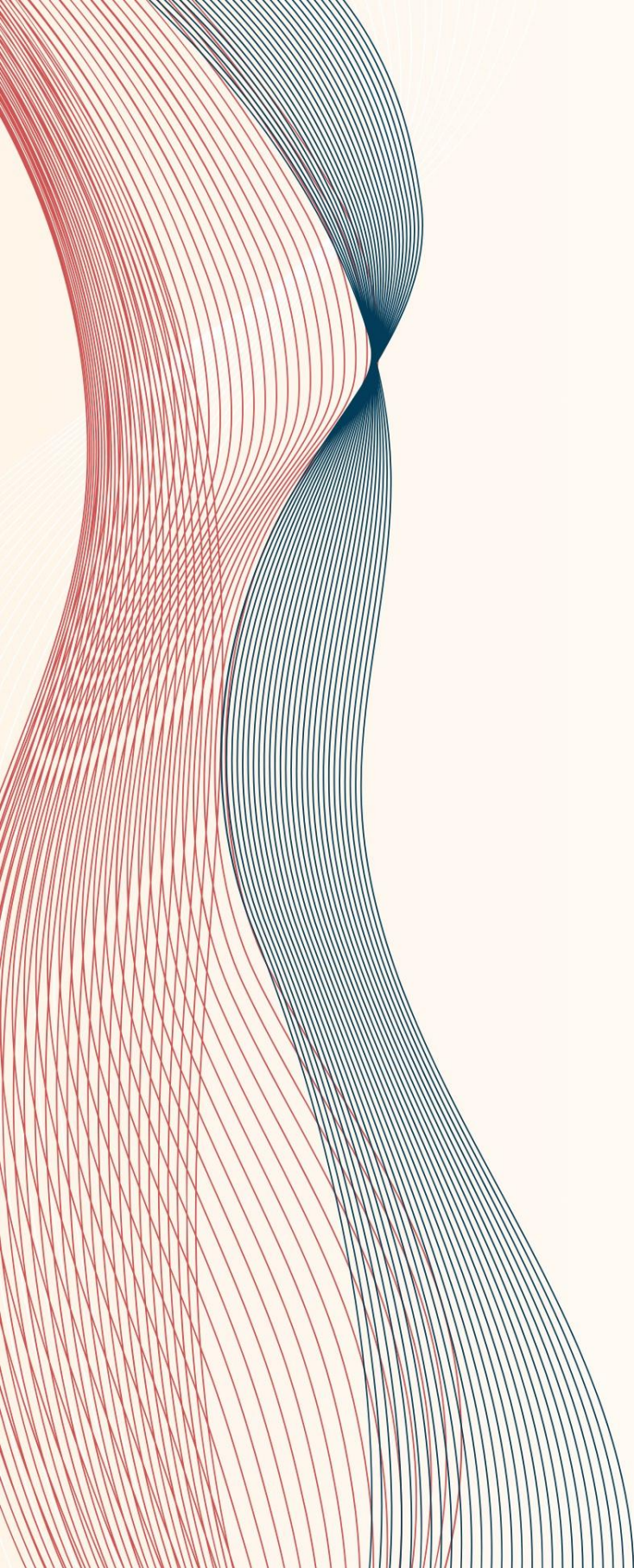
2024

Autor

Francisco Javier Soto Rodríguez

Director

José Manuel Pérez Mármol





UNIVERSIDAD
DE GRANADA

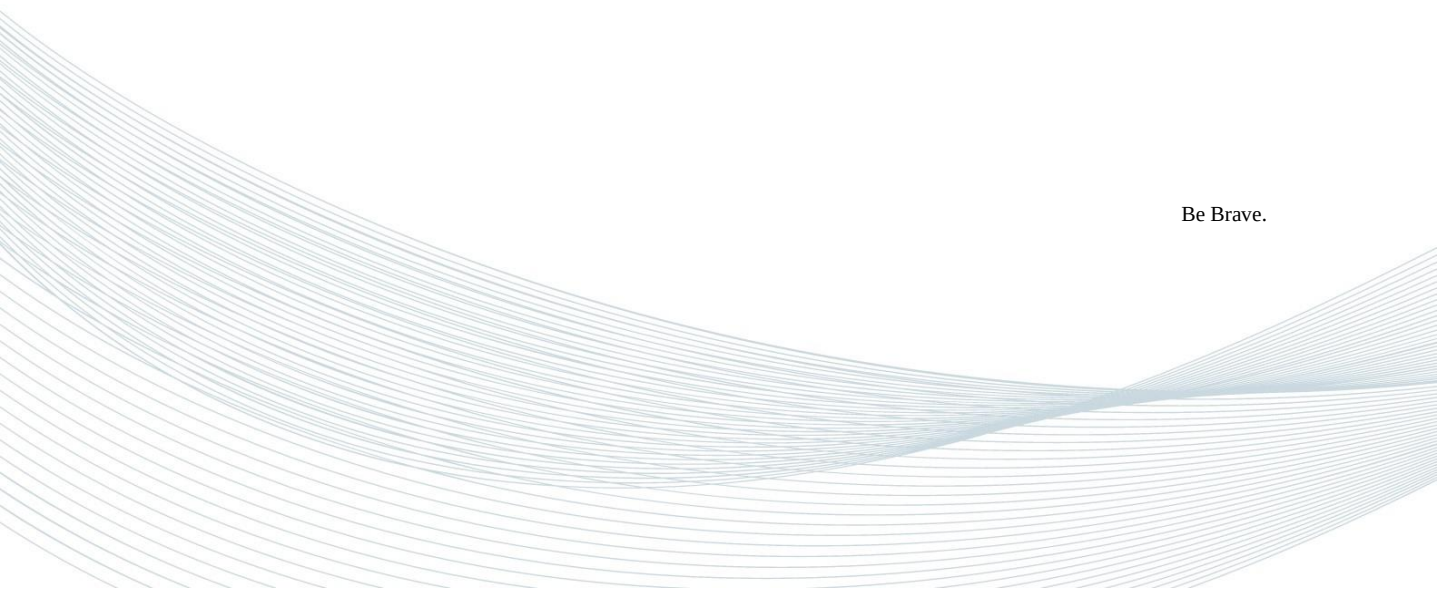
IMPACTO DE LAS ESTRATEGIAS DE EJERCICIO FÍSICO EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL INDUCIDA POR CONDUCTA SEDENTARIA

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Francisco Javier Soto Rodríguez
ISBN: 978-84-1195-324-5
URI: <https://hdl.handle.net/10481/92500>



A todos ustedes, la razón de cada paso en mi vida.

Be Brave.



AGRADECIMIENTOS.

Quiero transmitir que desde el día 1 en que comencé esta aventura he pensado en cómo agradecerles haber sido (y seguir siendo) mi inspiración, el motivo de mi valentía y fuerza durante todo este periodo. Espero a través de estas palabras hacer un poco de justicia a todo lo que se merecen.

Tengo que comenzar hablando de ti, de quien tomó mi mano hace 5 años y me ha acompañado, abrazado, amado, y también soportado durante toda esta experiencia, Carolina. Mi pareja, mi compañera, el amor de mi vida, gracias por ser quien me ha permitido llegar siempre a más, por enseñarme disciplina, a canalizar mi energía, a no bajar los brazos, a creer que soy capaz de todo y amar lo que hago. ¡Quien más que tú sabe por todo lo que hemos pasado!. Esos momentos hermosos y maravillosos, en donde conocimos lugares, nos enamoramos de Granada y España, aprendimos a ser tú y yo, en un mundo donde nadie nos conocía. Que hermosos recuerdos, que hermosas experiencias, de esas noches tomando “once” a los pies de la Catedral, de nuestro piso, el Realejo, de esos los olores (de la Alcaicería), colores (del Albayzin), sabores (de nuestro querido Ávila) y cuantas más experiencias que atesoramos juntos. Eso sí, muy bien sabemos de aquellos momentos duros y difíciles a los que nos enfrentamos durante este periodo, fue allí donde más te necesité, fue allí donde nunca me soltaste, fue allí donde casi me perdí cuando me tomaste para contenerme, amarme y devolverme al camino, de tu mano, siempre de tu mano. Esta tesis fue escrita en muchos pasajes con un té “calentito”, algo “rico para comer”, nuestras conversaciones, tus besos,

abrazos y tu fiel compañía, que quien lea esta tesis sepa bien que fuiste responsable de cada uno de esos detalles de amor que me permitieron terminar este hermoso trabajo. Me falta y me faltarán letras y palabras para agradecerte. Te amo para siempre.

Mis Padres, Jaqueline y Luis, quiero comenzar primero con pedirles perdón. Por mi ausencia durante tanto tiempo, me perdí años de ustedes, de disfrutarlos, de abrazarlos, de reírme con ustedes, de las historias raras de mi papá, de las comidas de domingo, nuestras “onces” y los abrazos de amor de mi mamá. Por no estar con ustedes en momentos cuando me necesitaron, prometo desde ahora estar siempre, simplemente estar siempre. Ahora bien, como no voy a agradecerles, si quien soy y hasta donde he llegado se los debo en gran parte a ustedes, a la educación que con mucho esfuerzo me dieron, a sus enseñanzas y a esos momentos hermosos de mi infancia que atesoro fuerte en mi corazón. Te agradezco Papi, por enseñarme el valor de la familia, la importancia del prójimo, de ser empático y respetuoso. A ti Mami, por enseñarme desde pequeño a luchar por mis sueños, a ser fuerte, a hacer las cosas con amor, a tener decisión y por sobre todo a ser Valiente. Mamá, yo creo que ni siquiera te diste cuenta de lo presente que estuviste cuando más te necesité, y leía en la polera que me diste para la navidad antes de viajar a España: “Be Brave” (Sé Valiente) decía. Y fui valiente mamá, fui fuerte y tuve decisión. Aquí estoy, lo he logrado. Los amo Mamá y Papá.

A mi hermano Luis Alfredo, que quien lea esta tesis tenga muy en cuenta que mi forma de escribir, de pensar, de razonar y transmitir mis ideas son un fiel reflejo de nuestras conversaciones profundas que tuvimos desde niños. Cuestionarnos las cosas o mirar más allá fue un hábito que me inculcaste de pequeño, aprender cosas nuevas y comprender lo que se

dice entre líneas (sobre todo en las teorías conspirativas), aprender de cada cosa que hacíamos, fueran ver series, películas, e incluso en juegos de cartas. Te admiro desde siempre, me enseñaste el valor de la paciencia y tenacidad. Gracias por tener siempre un oído para escucharme, darme un consejo y apoyarme en mis decisiones. Perdóname también por mi ausencia, por no haber estado cuando me necesitaste, por regañarte por cosas que no tienen mucho sentido a veces. Te amo hermano, te dedico este triunfo a ti. ¿Qué pensaríamos de niños si hubiéramos tenido una visión de nuestro futuro?, probablemente no nos creeríamos nada y seguiríamos jugando Xbox una tarde de verano en Niagara 777.

A ti, a la más pequeña de la Familia, mi Amandita, que llegaste a alegrarnos a todos con tu luz y alegría. Que quede registro de lo importante que eres para tu “tío Chan”. Tus abrazos, tu mirada, tus juegos y tu amor han sido fundamentales en esta etapa de mi vida. Te dedico esto también a ti, que sufriste por verme partir lejos de casa y alejarme por tanto tiempo de tu lado. Me perdí tantos momentos, acompañarte, jugar y reírme contigo. Pero ahora estoy aquí, de vuelta con nuestra familia. Te amo, debes saberlo bien, y prometo estar a la altura y ser el mejor tío para ti, cuenta conmigo estoy a tu lado siempre.

A mis amigos, no puedo dejarlos afuera de estos agradecimientos. Nicolás, mi amigo del alma, siempre con la palabra correcta, comenzamos este camino académico juntos, y parte de esas ideas que alguna vez reflexionamos están plasmadas aquí también. Gracias por tu amistad sin condiciones y ser una parte importante de mi vida. A mis amigos de siempre y también a aquellos que he ganado en este último tiempo, gracias por su amistad, alegría y compañerismo, ustedes también son parte de los pilares de mi existencia.

A mis tíos Guillermo y Marcia, por sus consejos, por comprenderme aun cuando es difícil hacerlo y por apoyarnos siempre en nuestros proyectos junto a Carolina. Gracias por quererme como soy, quiero en este pequeño apartado transmitirles mi gran cariño y admiración por ustedes.

A Arturo, por enseñarme los valores de la formación doctoral, antes incluso de formarme como Doctor. Admiro tu conocimiento, tu simpleza en el pensar y tu valentía. Gracias por aceptarme como tu doctorando estando al otro lado del mundo y haberme ayudado a tomar decisiones que cambiaron mi vida.

A Dios y la Virgen, que viven en mi corazón y reinan sobre mi vida.

Finalmente, a ti Francisco Javier Soto Rodríguez de 11 años, que caminabas por calle Manuel Montt a las 13:37, pensando si podrías algún día con tu esfuerzo ayudar a tus padres. A ese Francisco de 17 años, que orgulloso miraba a la tribuna donde se sentaba mamá, papá y hermano, el día de la licenciatura de 4to medio, dedicándoles el primer triunfo académico como mejor promedio. A ese Francisco de 22 años, que empezaba su primer día de trabajo, sin saber lo difícil que sería avanzar, pero que confiaba ciegamente en sus capacidades. A ese Francisco de 30 años, que sufrió y pensó que ya no había salida. A mí en todas las versiones, gracias.

Fran.

ÍNDICE DE CONTENIDOS / TABLE OF CONTENTS

RESUMEN.	23
ABSTRACT.	27
ABREVIATURAS.	31
PARTE I	33
1. INTRODUCCIÓN.	35
1.1. Conductas físicas del ser humano y su distribución diaria.	35
1.1.1. <i>Dormir.</i>	35
1.1.2. <i>Actividad física.</i>	36
1.1.2.1. <i>Ejercicio Físico</i>	41
1.1.2.1.1. <i>Ejercicio aeróbico.</i>	43
1.1.2.1.2. <i>Ejercicio de fuerza</i>	44
1.1.2.1.3. <i>Ejercicio de flexibilidad.</i>	46
1.1.3. <i>Conducta sedentaria</i>	48
1.2. Diferencias entre conducta sedentaria e inactividad física.	49
1.3. Impacto de la conducta sedentaria sobre la salud.	52
1.3.1. <i>Conducta sedentaria y mortalidad.</i>	52
1.3.2. <i>Conducta sedentaria y enfermedades cardiovasculares y metabólicas.</i>	55
1.4. Estrategia “sentarse menos y moverse más” para el control de la conducta sedentaria.	56
1.5. Estructura y función del Sistema Vascular.	57
1.5.1. <i>Definición y estructura del sistema vascular</i>	57
1.5.2. <i>Función endotelial</i>	59
1.5.3. <i>Disfunción endotelial</i>	61
1.5.4. <i>Medidas de la función endotelial</i>	62
1.5.4.1. <i>La vasodilatación mediada por flujo</i>	62
1.5.4.2. <i>El shear stress y flujo sanguíneo.</i>	65

1.6.	Efecto de la conducta sedentaria sobre la función endotelial.	68
1.7.	Impacto del ejercicio físico en la disfunción endotelial causada por la conducta sedentaria.	70
1.7.1.	<i>Evidencia actual del impacto de la interrupción del tiempo sentado sobre disfunción endotelial provocada por la conducta sedentaria</i>	71
1.7.2.	<i>Evidencia actual del impacto del ejercicio previo sobre la disfunción endotelial provocada por la conducta sedentaria</i>	73
1.8.	Revisión Sistemática y Metaanálisis como método para la síntesis y determinación de la evidencia.	75
2.	JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.	77
3.	THESIS RATIONALE.	81
PARTE II		85
4.	PREGUNTA E HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN DE LA TESIS.	87
4.1.	Pregunta de investigación general de la tesis.	87
4.2.	Preguntas de investigación específicas.	87
4.2.1.	<i>Pregunta de investigación del primer artículo de la tesis</i>	87
4.2.2.	<i>Preguntas de investigación del segundo artículo de la tesis</i>	87
4.3.	Hipótesis de investigación.	88
5.	THESIS RESEARCH QUESTION AND HYPOTHESES.	89
5.1.	General thesis research question.	89
5.2.	Specific research questions.	89
5.2.1.	<i>Research question for the first thesis article</i>	89
5.2.2.	<i>Research Questions for the second thesis article</i>	89
6.	OBJETIVOS DE LA TESIS.	91
6.1.	Objetivo general de la tesis.	91
6.2.	Objetivos específicos de la tesis.	91
6.2.1.	<i>Objetivo específico 1. (Primer artículo de la tesis)</i>	91
6.2.2.	<i>Objetivo específico 2. (Segundo artículo de la tesis)</i>	91
6.2.3.	<i>Objetivo específico 3. (Segundo artículo de la tesis)</i>	92

7. OBJECTIVES.....	93
7.1. General objective of the thesis.	93
7.2. Specific objectives of the thesis.	93
7.2.1. <i>Specific objective 1. (First article).....</i>	93
7.2.2. <i>Specific objective 2. (Second article).....</i>	93
7.2.3. <i>Specific objective 3. (Second article).....</i>	94

PARTE III 95

8. METODOLOGÍA.....	97
8.1. Diseño.....	97
8.2. Identificación y selección de los estudios.....	98
8.3. Extracción de datos.....	101
8.4. Análisis estadístico.	102
8.5. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia.....	103
9. METHODOLOGY.	107
9.1. Design.....	107
9.2. Identification and Study Selection.....	108
9.3. Data Extraction.	111
9.4. Statistical Analysis.	112
9.5. Assessment of risk of bias and quality of evidence.....	113

PARTE IV 115

10. RESULTADOS.	117
10.3. Resultados del Primer Artículo.	117
10.3.1. <i>Búsqueda de literatura y características de los estudios.....</i>	117
10.3.2. <i>Intervenciones de interrupción del tiempo sedentario.....</i>	119
10.3.3. <i>Efecto de la interrupción del sedentarismo prolongado.....</i>	122
10.3.3.1. <i>Efecto de la interrupción del sedentarismo prolongado en el SR.....</i>	122
10.3.3.2. <i>Efecto de la interrupción del sedentarismo prolongado en la VMF</i>	123

10.3.3.3.	<i>Efecto de la interrupción del sedentarismo prolongado en el FS.....</i>	124
10.3.4.	<i>Riesgo de sesgo y calidad de la evidencia</i>	126
10.3.4.1.	<i>Riesgo de sesgo</i>	126
10.3.4.2.	<i>Calidad de la evidencia.....</i>	127
10.4.	Resultados del Segundo Artículo.....	129
10.4.1.	<i>Búsqueda de literatura y características de los estudios.....</i>	129
10.4.2.	<i>Intervenciones de ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria</i>	132
10.4.3.	<i>Efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en los parámetros de función vascular.....</i>	139
10.4.3.1.	<i>Efecto del ejercicio aeróbico previo en la VMF</i>	139
10.4.3.2.	<i>Efecto del ejercicio aeróbico previo en el SR.....</i>	141
10.4.3.3.	<i>Efecto del ejercicio aeróbico previo en el FS.....</i>	143
10.4.4.	<i>Efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en los parámetros hemodinámicos</i>	144
10.4.4.1.	<i>Efecto del ejercicio aeróbico previo en la FC</i>	144
10.4.4.2.	<i>Efecto del ejercicio aeróbico previo en la PA</i>	145
10.4.5.	<i>Análisis de Sensibilidad.....</i>	147
10.4.6.	<i>Riesgo de sesgo y calidad de la evidencia</i>	147
10.4.6.1.	<i>Riesgo de sesgo</i>	147
10.4.6.2.	<i>Calidad de la evidencia.....</i>	149
11.	RESULTS.....	151
11.1.	Results of the First Article.....	151
11.1.1.	<i>Literature search and study characteristics.....</i>	151
11.1.2.	<i>Sedentary time interruption strategies</i>	152
11.1.3.	<i>Effect of interruption of prolonged sedentary time</i>	152
11.1.3.1.	<i>Effect of prolonged sedentary time interruption on SR.....</i>	152
11.1.3.2.	<i>Effect of prolonged sedentary time interruption on FMD.....</i>	153
11.1.3.3.	<i>Effect of prolonged sedentary time interruption on BF</i>	154
11.1.4.	<i>Risk of bias and quality of evidence</i>	155

11.1.4.1.	<i>Risk of bias</i>	155
11.1.4.2.	<i>Quality of Evidence</i>	155
11.2.	Results of the Second Article.	156
11.2.1.	<i>Literature search and study characteristics</i>	156
11.2.2.	<i>Interventions of aerobic exercise prior to sedentary behavior</i>	157
11.2.3.	<i>Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on vascular function parameters</i>	157
11.2.3.1.	<i>Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on FMD</i>	157
11.2.3.2.	<i>Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on SR</i>	158
11.2.3.3.	<i>Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on BF</i>	159
11.2.4.	<i>Effect of Aerobic Exercise Prior to Sedentary Behavior on Hemodynamic Parameters</i>	160
11.2.4.1.	<i>Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on HR</i>	160
11.2.4.2.	<i>Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on BP</i>	161
11.2.5.	<i>Sensitivity analysis</i>	161
11.2.6.	<i>Risk of bias and quality of evidence</i>	162
11.2.6.1.	<i>Risk of bias</i>	162
11.2.6.2.	<i>Quality of the evidence</i>	162
12.	DISCUSIÓN.	165
12.1.	Resumen de los hallazgos principales	165
12.2.	Impacto del ejercicio físico en la vasodilatación mediada por flujo.	166
12.3.	Impacto del ejercicio físico en el shear rate.	169
12.4.	Impacto del ejercicio físico en el flujo sanguíneo.	171
12.5.	Impacto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria sobre parámetros hemodinámicos: frecuencia cardíaca y presión arterial.	173
12.6.	Relación dosis-respuesta entre el ejercicio físico y la disfunción endotelial provocada por conducta sedentaria.	174
12.7.	Limitaciones	176
13.	DISCUSSION.	179
13.1.	Summary of Key Findings	179

13.2. Impact of physical exercise on flow-mediated dilation.....	180
13.3. Impact of physical exercise on shear rate.	182
13.4. Impact of physical exercise on blood flow.	184
13.5. Effect of Prior Aerobic Exercise on Hemodynamic Parameters: heart rate and blood pressure.	186
13.6. Dose-response relationship between physical exercise and sedentary behavior-induced endothelial dysfunction.	187
13.7. Limitations.....	188

PARTE V **193**

14. CONCLUSIONES.....	195
15. CONCLUSIONS.	197
16. MENSAJES CLAVES E IMPLICANCIAS CLÍNICAS.....	199
17. KEY MESSAGES AND CLINICAL IMPLICATIONS.	201
18. FUTUROS ESTUDIOS Y AVANCES.	203
19. FUTURE RESEARCH AND PROGRESS.....	205

PARTE VI **207**

20. REFERENCIAS.....	209
21. ANEXOS.....	241
21.1. ANEXO 1.....	241
21.2. ANEXO 2: Pauta de chequeo primer artículo.....	242
21.3. ANEXO 3: Pauta de chequeo segundo artículo.....	244

ÍNDICE DE TABLAS / LIST OF TABLES

Tabla 1. <i>Dimensiones de la actividad física</i>	37
Tabla 2. <i>Recomendaciones para frecuencia, intensidad y tiempo del ejercicio aeróbico en adultos sanos</i>	37
Tabla 3. <i>Componentes de la condición física relacionada a la salud</i>	42
Tabla 4. <i>Recomendaciones técnicas y metodológicas para la evaluación de la VMF</i>	67
Tabla 5. <i>Características de los estudios incluidos. Artículo 1</i>	120-121
Tabla 6. <i>Evaluación de calidad de la evidencia. Artículo 1</i>	128
Tabla 7. <i>Características de los estudios incluidos. Artículo 2</i>	133-138
Tabla 8. <i>Evaluación de calidad de la evidencia. Artículo 2</i>	150

ÍNDICE DE FIGURAS / LIST OF FIGURES

Figura 1. <i>Espectro de gasto energético relativo a las conductas físicas y el movimiento continuo</i>	39
Figura 2. <i>Matriz de riesgo de mortalidad global por asociación entre práctica de actividad física y conducta sedentaria</i>	54
Figura 3. <i>Escalera de la estrategia “sentarse menos y moverse más”</i>	57
Figura 4. <i>Normal funcionamiento del endotelio al recibir estímulo para la producción de NO</i>	61
Figura 5. <i>Representación de una prueba de medición de vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial</i>	65
Figura 6. <i>Diagrama de flujo PRISMA de la selección de estudios</i>	118
Figura 7. <i>Forest Plot que representa el efecto de la interrupción del sedentarismo en el SR, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	123
Figura 8. <i>Forest Plot que representa el efecto de la interrupción del sedentarismo en la VMF, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	124
Figura 9. <i>Forest Plot que representa el efecto de la interrupción del sedentarismo en el FS, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	125
Figura 10. <i>Resumen del riesgo de sesgo para cada estudio primario</i>	126
Figura 11. <i>Gráfico de riesgo de sesgo: Evaluaciones de los autores de la revisión sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos</i>	127
Figura 12. <i>Diagrama de flujo PRISMA de selección de los estudios</i>	131

Figura 13.a. <i>Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en la VMF a la primera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	140
Figura 13.b. <i>Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en la VMF a la tercera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	140
Figura 14.a. <i>Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en el SR a la primera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	142
Figura 14.b. <i>Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en el SR a la tercera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	142
Figura 14.c. <i>Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en el SR_{auc} a la primera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	142
Figura 14.d. <i>Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en el SR_{auc} a la tercera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	142
Figura 15. <i>Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en el FS a la tercera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	143
Figura 16. <i>Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en la FC a la primera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	145

Figura 17.a. <i>Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en la PA a la primera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	146
Figura 17.b. <i>Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en la PA a la tercera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido</i>	146
Figura 18. <i>Resumen del riesgo de sesgo para cada estudio primario</i>	148
Figura 19. <i>Gráfico de riesgo de sesgo: Evaluaciones de los autores de la revisión sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos</i>	149



RESUMEN.

En la actualidad, la conducta sedentaria ha ganado reconocimiento como un factor de riesgo modificable de gran trascendencia, al cual las personas se encuentran expuestas en todos los contextos de su vida diaria. Diversos estudios destacan su estrecha asociación con el riesgo de mortalidad global y cardiovascular, así como con enfermedades cardiometabólicas y trastornos de la función del endotelio vascular. En este contexto, se ha demostrado que la conducta sedentaria es causante de disfunción endotelial aguda, la cual ante episodios repetitivos y exposiciones prolongadas puede evolucionar hacia una condición crónica. Esta situación es especialmente significativa, dado que la disfunción endotelial es considerada un precursor en el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas y otras afecciones cardiovasculares. De hecho, se ha descrito que la pérdida de un 1% de la función endotelial aumentaría el riesgo de enfermedades cardiovasculares en un 13%. Por consiguiente, medidas destinadas a preservar la salud endotelial a través del control de la conducta sedentaria podrían tener un papel central en la prevención de estas patologías.

Numerosos estudios han evaluado el impacto de distintas estrategias de ejercicio físico para contrarrestar los efectos de la conducta sedentaria sobre la función endotelial. Estas estrategias se basan principalmente en dos enfoques: la interrupción del tiempo sedentario y la práctica de ejercicio previo a la conducta sedentaria. Los resultados de estos ensayos han mostrado variabilidad en la eficacia, magnitud del efecto y modalidad de ejercicios prescritos, por tanto son objeto de controversia. En este sentido y dada las características metodológicas

de los estudios, ha resultado interesante y relevante llevar a cabo una sistematización de la información y realizar estimaciones de tamaño de efecto para las variables que principalmente se vinculan con la función endotelial. Lo anterior con el propósito de contribuir a un mejor entendimiento de esta herramienta en el ámbito preventivo y facilitar la formulación de recomendaciones clínicas o directrices de prescripción de ejercicio dirigidas a personas altamente expuestas a este factor de riesgo.

Considerando estos antecedentes, el objetivo general de esta tesis ha sido evaluar el potencial impacto del ejercicio físico en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas, mediante dos revisiones sistemáticas con metaanálisis de estudios con diseño de ensayos controlados aleatorizados. En este contexto y para alcanzar este propósito, se plantearon tres objetivos específicos:

- Evaluar el cuerpo de conocimiento existente respecto a la posible eficacia de las estrategias de interrupción del tiempo sentado a través del ejercicio físico en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas, mediante un análisis cualitativo y cuantitativo de la vasodilatación mediada por flujo, el shear stress y el flujo sanguíneo.
- Evaluar la evidencia científica existente respecto a la potencial eficacia del ejercicio aeróbico previo en la prevención del deterioro agudo de la función endotelial provocado por la conducta sedentaria en personas adultas, mediante un análisis cualitativo y cuantitativo de la vasodilatación mediada por flujo, el shear stress y el flujo sanguíneo.

- Determinar si el ejercicio físico aeróbico previo a la exposición a conducta sedentaria tiene efecto sobre los parámetros hemodinámicos de frecuencia cardíaca y presión arterial en personas adultas.

En los dos estudios realizados para alcanzar estos objetivos, se llevó a cabo un análisis exhaustivo tanto cualitativo como cuantitativo de la información extraída de los ensayos seleccionados. Estos ensayos involucraron a individuos adultos mayores de 18 años que fueron sometidos a alguno de los dos enfoques estratégicos de ejercicio terapéutico.

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral indicaron que las estrategias de ejercicio físico parecen tener un impacto preventivo de la disfunción endotelial provocada por sedentarismo. De manera específica, se ha demostrado que las estrategias de interrupción del tiempo sentado, a través del ejercicio físico, parecen ser eficaces en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas. Por su parte, también se ha encontrado que el ejercicio aeróbico previo fue eficaz en la prevención del deterioro agudo de la función endotelial, provocado por la conducta sedentaria en personas adultas. Los resultados de ambos estudios han reflejado el impacto favorable del ejercicio físico sobre las tres principales variables vinculadas a la función endotelial, es decir, la vasodilatación mediada por flujo, shear rate y flujo sanguíneo. A su vez, se ha comprobado que el ejercicio aeróbico previo parece impactar en los parámetros hemodinámicos centrales, generando una reducción en la presión arterial media durante la primera y tercera hora de la conducta sedentaria y un aumento en la frecuencia cardíaca durante la primera hora.

Las principales conclusiones fueron, en primer lugar, que el ejercicio aeróbico previo tiene un efecto ligeramente menor al alcanzado por las estrategias de interrupción de la conducta sedentaria, sin embargo, que resulta igualmente importante para contrarrestar los efectos de la conducta sedentaria sobre la función endotelial. En segundo lugar, que pese a la existencia de resultados favorables a la realización de estas estrategias de ejercicio, la calidad de la evidencia fue estimada como moderada. Por tanto, son necesarias más investigaciones de tipo experimental y/o ensayos clínicos de alta calidad metodológica en esta área para reforzar los resultados y conclusiones alcanzadas. Pese a ello, y de manera inicial, los hallazgos podrían ser posiblemente aplicados a pautas de práctica clínica para la prevención de la disfunción endotelial causada por la conducta sedentaria.

ABSTRACT.

Currently, sedentary behavior has gained recognition as a modifiable risk factor of significant importance, to which individuals are exposed in all aspects of their daily lives. Several studies highlight its close association with the risk of overall and cardiovascular mortality, as well as with cardiometabolic diseases and disorders of vascular endothelial function. In this context, it has been demonstrated that sedentary behavior leads to acute endothelial dysfunction, which with repetitive episodes and prolonged exposures can progress to a chronic condition. This situation is particularly significant, given that endothelial dysfunction is regarded as a precursor in the development of atherosclerotic diseases and other cardiovascular conditions. In fact, it has been described that a 1% loss in endothelial function would increase the risk of cardiovascular diseases by 13%. Consequently, measures aimed at preserving endothelial health through the management of sedentary behavior could play a central role in the prevention of these pathologies.

Numerous studies have assessed the impact of different physical exercise strategies to counteract the effects of sedentary behavior on endothelial function. These strategies are primarily based on two approaches: interrupting sedentary time and engaging in exercise prior to sedentary behavior. The results of these trials have demonstrated variability in efficacy, effect size, and prescribed exercise modalities, thus becoming subjects of controversy. In this regard, given the methodological characteristics of the studies, it has been both interesting and relevant to undertake a systematic organization of information and conduct effect size

estimations for variables primarily linked to endothelial function. This is aimed at contributing to a better understanding of this tool in the preventive context and facilitating the formulation of clinical recommendations or exercise prescription guidelines targeted towards individuals highly exposed to this risk factor.

Considering these background facts, the overarching objective of this thesis has been to assess the potential impact of physical exercise on preventing acute endothelial dysfunction induced by sedentary behavior in adults, through two systematic reviews with meta-analyses of studies employing randomized controlled trial design. Within this context and to achieve this aim, three specific objectives were formulated:

- To assess the current body of knowledge regarding the potential efficacy of strategies to interrupt sedentary time through physical exercise in the prevention of acute endothelial dysfunction caused by sedentary behavior in adults, through a qualitative and quantitative analysis of flow-mediated vasodilation, shear stress, and blood flow.
- To assess the current scientific evidence regarding the potential efficacy of prior aerobic exercise in preventing the acute impairment of endothelial function caused by sedentary behavior in adults, through a qualitative and quantitative analysis of flow-mediated vasodilation, shear stress, and blood flow.
- To determine if aerobic physical exercise prior to exposure to sedentary behavior has an effect on hemodynamic parameters, specifically heart rate and blood pressure, in adults.

In the two studies conducted to achieve these objectives, a comprehensive analysis was conducted, encompassing both qualitative and quantitative assessments of the information extracted from the selected trials. These trials included adult individuals aged over 18 years who were subjected to either of the two strategic exercise approaches.

The results obtained in this doctoral thesis revealed that physical exercise strategies appear to have a preventive impact on endothelial dysfunction induced by sedentary behavior. Specifically, it has been demonstrated that strategies involving interruptions of sedentary time through physical exercise appear to be efficacious in preventing acute endothelial dysfunction caused by sedentary behavior in adults. Additionally, it has been found that prior aerobic exercise was efficacious in preventing acute deterioration of endothelial function induced by sedentary behavior in adult individuals. The findings from both studies have reflected the favorable impact of physical exercise on the three key variables associated with endothelial function, namely flow-mediated vasodilation, shear rate, and blood flow. Furthermore, it has been observed that prior aerobic exercise seems to affect central hemodynamic parameters, resulting in a reduction in mean blood pressure during the first and third hours of sedentary behavior and an increase in heart rate during the first hour.

The main conclusions were, firstly, that prior aerobic exercise has a slightly lesser effect than interruption strategies of sedentary behavior; however, it remains equally significant in counteracting the effects of sedentary behavior on endothelial function. Secondly, despite the existence of favorable results in favor of implementing these exercise strategies, the quality of evidence was estimated as moderate. Therefore, further research, including experimental

studies and/or high-quality methodological clinical trials, is necessary in this area to reinforce the achieved results and conclusions. Nevertheless, even in its preliminary stages, these findings could potentially be applied to clinical practice guidelines for the prevention of endothelial dysfunction caused by sedentary behavior.

ABREVIATURAS.

AE10: 3 series $\times$ 10-minutos de pedaleo y 10-minutos de intervalo.

AE60: 3 series $\times$ 10-minutos de pedaleo y 60-minutos de intervalo.

BF: Blood Flow.

BP: Blood Pressure.

CI: Confidence Interval.

eNOS: endothelial nitric oxide synthase / óxido nítrico-sintasa endotelial.

FC: Frecuencia Cardiaca.

FMD: Flow-Mediated Dilation.

FIIT: Frecuencia, Intensidad, Tiempo y Tipo.

FS: Flujo Sanguíneo.

HIIE1: 30 minutos de ejercicio interválico de alta intensidad al 75% del VO₂max.

HIIE2: 30 minutos de ejercicio interválico de alta intensidad al 90% del VO₂max.

HR: Heart Rate.

HRmax: Heart Rate maximum / Frecuencia Cardiaca Máxima

HRR: Heart Rate Reserve / Frecuencia Cardiaca de Reserva

IC: Intervalo de Confianza.

Kcal: Kilocaloria/s

MD: Mean difference / Diferencia de Media.

MET: Metabolic Equivalent of Task.

NO: Nitric Oxide / Óxido Nítrico.

N/E: Not evaluated / No evaluado.

OATD: Open Access Theses and Dissertations.

PA: Presión Arterial.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews.

RevMan: Review Manager.

RoB2: Risk of Bias tool Second Version.

SMD: Standarized Mean Difference / Diferencia de Media Estandarizada.

SR: Shear rate.

TESEO: Base de Datos de Tesis Doctorales Españolas.

VMF: Vasodilatación mediada por flujo.

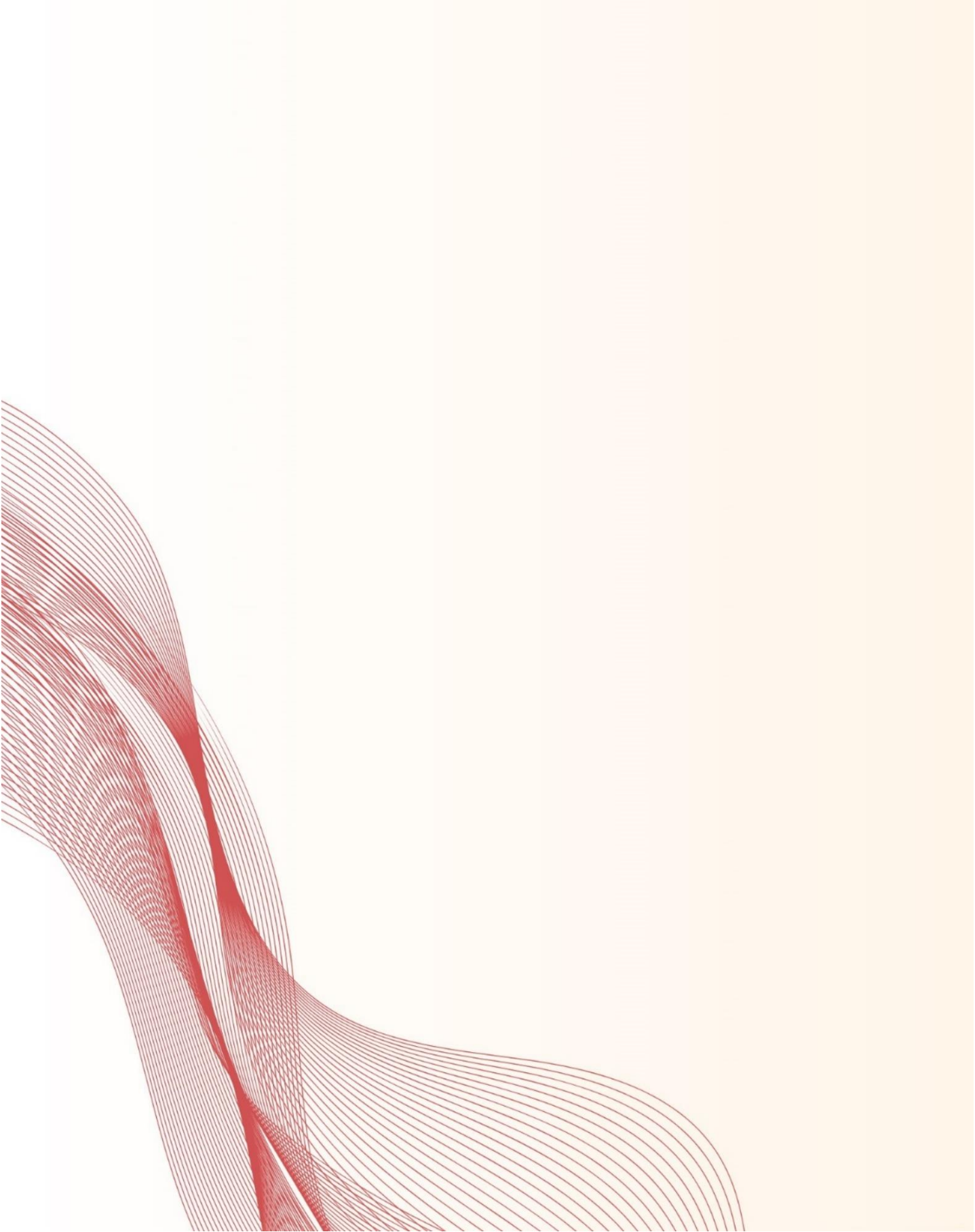
VO2max: Consumo Máximo de Oxígeno.

VO2R: Consumo Máximo de Oxígeno de Reserva



I PARTE I

Introducción
Justificación de la tesis



1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Conductas físicas del ser humano y su distribución diaria.

Las conductas físicas que practican los seres humanos durante el día pueden clasificarse según el movimiento y el gasto energético involucrado en cada una de ellas. En general, existen tres categorías principales que describen estas conductas: dormir, actividad física y conducta sedentaria (1). A continuación, se presentan las características principales de cada una de las conductas implicadas en el continuo de movimiento de 24 horas.

1.1.1. *Dormir*

Esta conducta implica un gasto energético correspondiente al metabolismo basal (~1 MET) (1) y se estima que ocupa aproximadamente un tercio del tiempo diario (2). La postura más común para dormir es el decúbito, el cual puede variar hacia las posiciones lateral, supino y prono (3). Aunque también se pueden adoptar otras posturas, como estar sentado o reclinado, el gasto energético tiende a ser similar en estas situaciones (1). Se recomienda que la duración total para las personas adultas (entre 18 y 64 años) sea de 9 horas y de 7 a 8 horas en el caso de las personas mayores (65 años o más) (4). Esta conducta reviste una gran importancia para la salud de las personas, ya que los trastornos del sueño se han asociado al exceso de peso, enfermedades cardiovasculares, diabetes, estrés, dolor, disfunción neurocognitiva, síntomas psiquiátricos y aumento de la mortalidad (5).

Es importante destacar que dormir no debe confundirse con estar recostado sobre una superficie, ya que el hecho de mantener un estado de vigilia convierte esta situación en una conducta sedentaria (detalles al respecto se presentan en el punto 1.1.3)

1.1.2. Actividad física

La actividad física se define como cualquier movimiento corporal realizado por los músculos esqueléticos, que resulta en un gasto energético superior a 1,5 METs (6,7). Esta conducta puede llevarse a cabo en cuatro dominios de la vida diaria, que incluyen el tiempo libre (u ocio), el trabajo, las actividades domésticas y el transporte (8). La actividad física puede ser desarrollada de forma incidental, es decir, sin ser planeada y como resultado de las actividades realizadas en los distintos dominios. No obstante, también puede ser practicada de forma estructurada, con un propósito definido para obtener beneficios para la salud y/o mejorar la condición física, a este tipo de actividad se le conoce como “Ejercicio físico” (8). Existen cuatro características o dimensiones principales de la actividad física, las que comúnmente son conocidas con el acrónimo FITT (por sus siglas provenientes de: “frecuencia”, “intensidad”, “tiempo” y “tipo”) (9). En la tabla 1 se proporciona una definición de cada una de estas dimensiones y en la tabla 2 se muestra la recomendación FIIT de ejercicio aeróbico para adultos sanos.

Tabla 1. Dimensiones de la actividad física

Dimensión	Definición
Frecuencia	Corresponde al número de sesiones o episodios de actividad física realizados en un día o en una semana. En el contexto de la actividad física para la salud, la se califica generalmente como el número de sesiones o episodios que tienen una duración mínima de al menos 10 minutos.
Intensidad	Corresponde a la tasa de gasto energético. La intensidad es un indicador de la demanda metabólica de una actividad. Puede ser cuantificada objetivamente mediante medidas fisiológicas (como el consumo de oxígeno, la frecuencia cardíaca, el índice de intercambio respiratorio), evaluada subjetivamente por características perceptivas (como la escala de esfuerzo percibido, el test de caminar y hablar) o cuantificada mediante el movimiento corporal (como la velocidad de paso, las aceleraciones tridimensionales del cuerpo)
Tiempo	Corresponde a la duración de cada episodio o sesión de actividad física, y se expresa en minutos u horas. Indica cuánto tiempo se dedica a realizar la actividad física durante un período de tiempo específico, como un día, una semana, un año o el mes pasado. Por ejemplo, se puede medir el tiempo total dedicado a la actividad física en una semana, sumando la duración de todas las sesiones de actividad realizadas en ese período.
Tipo (Modo)	Corresponde a las características específicas de la actividad específica realizada, es decir: caminar, montar en bicicleta, patinas, hacer jardinería, entre otras. También puede hacer referencia al tipo de actividad según demandas fisiológicas (aeróbico y anaeróbico), biomecánicas (ejercicio de fuerza o resistencia) o bien, al tipo de actividad basada en la función física (ejercicio de equilibrio, estabilidad, control neuromuscular, etcétera)

Adaptada de “Guide to the Assessment of Physical Activity: Clinical and Research Applications” de Strath et al. (8)

Tabla 2. Recomendaciones para frecuencia, intensidad y tiempo del ejercicio aeróbico en adultos sanos

Nivel habitual de actividad física / Nivel de ejercicio	Frecuencia			Intensidad			Tiempo		
	Clasificación de condición física	kcal * semana	día * semana	HRR/VO2R	%HRmax	Percepción del esfuerzo	Duración total por día (minutos)	Total de pasos diarios durante el ejercicio	Duración semanal (minutos)
Sedentario / no realiza actividad física o ejercicio habitualmente / desacondicionado	Pobre	500 - 1.000	3 a 5	30% - 45%	57% - 67%	ligero - moderado	20 - 30	3.000- 3.500	60 - 150
Mínima actividad física o ejercicio /moderado o altamente desacondicionado	Pobre / Aceptable	1.000 - 1.500	4 a 5	40% - 55%	64% - 74%	ligero - moderado	30 - 60	3.000 - 4.000	150 - 200
Actividad física esporádica / no realiza o realiza ejercicio por debajo de lo óptimo / Moderada o medianamente desacondicionado	Aceptable / Promedio	1.500 - 2.000	5 a 5	55% - 70%	74% - 84%	moderado - alto	30 - 90	≥3.000 - 4.000	200 - 300

Adaptada de “ACSM's guidelines for exercise testing and prescription” (9)

kcal: kilocalorias

HRR: Heart Rate Reserve / Frecuencia Cardíaca de Reserva

HRmax: Heart Rate maximum / Frecuencia Cardíaca Máxima

VO2R: Consumo Máximo de Oxígeno de Reserva

Existen tres categorías de actividad física que se basan en la intensidad en que esta es practicada, las cuales habitualmente son utilizadas para realizar prescripción, o bien, para dar cumplimiento a las recomendaciones de actividad física para la salud. Estas categorías corresponden a las intensidades: ligera, moderada y vigorosa (7,9).

- La actividad física de intensidad ligera corresponde a aquellas actividades cuyo gasto energético es menor a 3 METs, pero que no superan los 1,5 METs (diferenciándose por tanto de la conducta sedentaria) (7,10). Algunas actividades de este tipo corresponden a caminar a ritmo pausado y realizar labores domésticas de cocina o aseo (11).
- La actividad física de intensidad moderada se caracteriza por implicar un gasto energético entre los 3 y 6 METs. Este tipo de actividad es percibido por la persona en el inicio con sensación de calor corporal, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria por sobre los niveles de reposo, sin afectar la capacidad de hablar mientras se realiza la actividad (8,9). Algunos ejemplos de esta intensidad incluyen caminar a paso rápido, dar un recorrido en bicicleta, bailar o realizar labores de jardinería de forma enérgica.
- La actividad física de intensidad vigorosa corresponde a aquella que involucra un gasto energético superior a los 6 METs, y por lo general, se traduce en sensaciones de calor corporal alto, aumento considerable de la frecuencia cardíaca y respiratoria y dificultad para hablar mientras se realiza la actividad (8,9). Ejemplos característicos de la actividad física vigorosa incluyen correr, pedalear rápido en bicicleta y/o en

terrenos con desnivel, participar de una clase de ejercicio aeróbico de alta intensidad, realizar trabajos físicos extenuantes (por ejemplo: mover áridos con pala o trasladar objetos pesados), entre otros. La figura 1 ilustra el espectro de gasto energético de las diferentes conductas físicas, desde el sueño hasta la actividad física vigorosa.

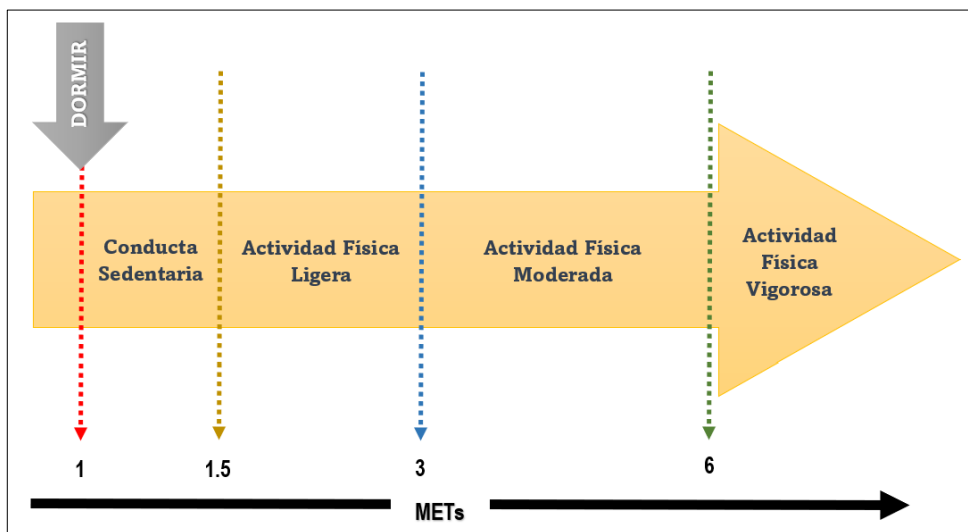


Figura 1. Espectro de gasto energético relativo a las conductas físicas y el movimiento continuo. Adaptado de Tremblay et al (1,7)

La Organización Mundial de la Salud ha establecido recomendaciones para la práctica regular de actividad física para las personas en las distintas etapas del ciclo vital (12). En el caso de la población adulta se recomienda acumular un mínimo de entre 150 y 300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada a la semana, o bien un mínimo de entre 75 y 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa a la semana. Siendo también posible una combinación equivalente de actividades de intensidad moderada y vigorosa. Adicionalmente, se recomienda que las personas realicen actividades de fortalecimiento

muscular de intensidad moderada o vigorosa al menos 2 días a la semana, en las cuales se permita el uso de todos los grandes grupos musculares.

De acuerdo a esto, y en base al cumplimiento de las recomendaciones de actividad física, las personas pueden clasificarse en las categorías: “inactivo”, “insuficientemente activo”, “activo” y “altamente activo” (11). Estas categorías, que son de alta utilidad para la identificación de factores de riesgo asociados a la falta de actividad física, se describen a continuación:

- Inactivo: corresponde a aquellas personas que no realizan ninguna actividad física de intensidad moderada o vigorosa más allá de los movimientos básicos que exigen las actividades de la vida diaria.
- Insuficientemente activo: corresponde a aquellas personas que realizan actividades físicas de intensidad moderada o vigorosa, o bien, una combinación de ambas. No obstante, no cumplen con el rango objetivo establecido en la recomendación.
- Activo: corresponde a aquellos individuos que practican actividad física de intensidad moderada y/o vigorosa de forma regular durante la semana y que, por tanto, cumplen con el rango objetivo establecido en la recomendación.
- Altamente activo: corresponde a aquellos individuos que practican actividad física de intensidad moderada y/o vigorosa de forma regular durante la semana y que superan el límite del rango objetivo de la recomendación.

La actividad física adquiere una importancia primordial en la preservación y optimización del bienestar de las personas. La evidencia científica demuestra que su práctica regular contribuye a reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y global, así como de enfermedades cardiovasculares, enfermedades crónicas no transmisibles y diversos tipos de cáncer (12,13). Además, se ha constatado su capacidad para influir en el control y tratamiento de estas afecciones. En el ámbito de la salud mental, también se han reconocido sus efectos beneficiosos, desempeñando un papel preventivo contra el deterioro cognitivo, la ansiedad, la depresión y los trastornos del sueño (14). Por otro lado, se ha determinado que la falta de actividad física puede tener un impacto negativo sobre la salud de las personas comparable al del consumo de tabaco y la obesidad (13).

1.1.2.1. Ejercicio Físico

El ejercicio físico y la actividad física son términos que a menudo se utilizan como sinónimos, pero a pesar de su estrecha relación, existen diferencias entre ambos. En este contexto, el concepto de actividad física tiene un alcance general y se define como cualquier movimiento producido por los músculos esqueléticos que resulta en un aumento del gasto energético por encima del nivel basal o de reposo (6,9,12). Por otro lado, el ejercicio se refiere a una actividad física específica que se lleva a cabo de manera estructurada, repetitiva y con el propósito de obtener beneficios para la salud y/o mejorar la condición física de las personas. La Tabla 3 incluye a continuación los componentes que conforman la condición física

relacionada con la salud y que deben tenerse en cuenta a la hora de configurar el ejercicio físico que una persona realiza (8,15).

Tabla 3. Componentes de la condición física relacionada a la salud

Componente de la Condición Física (<i>Physical Fitness</i>)	Definición
Resistencia Cardiovascular	Capacidad del sistema circulatorio y respiratorio para suministrar oxígeno durante una actividad física sostenida.
Resistencia Muscular	Capacidad del músculo para continuar funcionando sin la aparición de fatiga.
Fuerza Muscular	Capacidad del músculo para ejercer fuerza y vencer una resistencia durante una actividad
Flexibilidad	Capacidad de moverse en todo el rango de movimiento disponible de una articulación
Composición Corporal	Cantidades relativas de músculo, grasa, hueso y otras partes vitales del cuerpo.

Adaptada de “ACSM's guidelines for exercise testing and prescription” (9)

El ejercicio físico se caracteriza, al igual que el constructo más general de actividad física, por poseer cuatro dimensiones, las cuales comúnmente son utilizadas durante su prescripción, estas son: frecuencia, intensidad, modalidad y tiempo (9) (ver tabla 1). Teniendo esto en consideración, existen diversos tipos de ejercicio físico, los cuales se relacionan estrechamente con el desarrollo de los componentes de la condición física. A partir de esto, es posible clasificarlo en tres categorías generales (9): ejercicio de aeróbico, de fuerza y de flexibilidad o estiramiento.

1.1.2.1.1. Ejercicio aeróbico

El ejercicio aeróbico es aquel que contribuye al desarrollo de la condición cardiorrespiratoria y de la resistencia muscular. Este tipo de ejercicio, conocido en inglés como "endurance exercise" o "cardiovascular exercise", se caracteriza por la realización de contracciones rítmicas de grandes grupos musculoesqueléticos durante un período prolongado (11,12,16). Al realizar esta modalidad de ejercicio en forma aguda, se experimentan aumentos en la frecuencia cardíaca y respiratoria por sobre los niveles de reposo, lo que promueve el incremento en la circulación sanguínea y la oxigenación de los tejidos, permitiendo así llevar a cabo el ejercicio respectivo de manera efectiva y sostenida en el tiempo (11).

Ejemplos de ejercicio aeróbico incluyen la natación, el ciclismo, la práctica de "running", la escalada, caminatas estructuradas, clases de aeróbica, senderismo, entre otros (9,12). Se recomienda realizarlo típicamente a una intensidad moderada o vigorosa, es decir, por sobre el 64% de la frecuencia cardíaca máxima, para obtener beneficios en la salud (9,12). Sin embargo, también es posible llevar a cabo esta modalidad de ejercicio en intensidades ligeras, las cuales también parecen tener efectos significativos sobre diversas variables de salud (17–20). Para esto último, es especialmente importante el conocimiento del nivel de actividad física habitual del individuo y de su aptitud cardiovascular. En este sentido, el ejercicio aeróbico de intensidad ligera podría ser altamente beneficioso en individuos inactivos y con pobre capacidad aeróbica. En contraste, esta intensidad podría no ser igual de beneficiosa en individuos físicamente activos (21,22).

El ejercicio aeróbico en sus distintas modalidades ha demostrado ser efectivo en (9,11,23):

- La disminución en el riesgo de muerte global y de etiología cardiovascular.
- La reducción del riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas y cerebrovasculares.
- La mejora de la función vascular y la reducción de la rigidez arterial.
- La prevención y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
- La prevención de algunos tipos de cáncer, como por ejemplo, el cáncer de colon y mamá.
- La reducción de la presión arterial, la mejora del perfil lipoproteico, la proteína C-reactiva y otros biomarcadores de enfermedades cardíacas, la mejora de la sensibilidad a la insulina y el desempeño de un rol relevante en el control del peso.

1.1.2.1.2. Ejercicio de fuerza

El ejercicio de fuerza, también conocido como ejercicio de resistencia (conocido en inglés como "strength training" o "resistance training"), se enfoca en el desarrollo de la fuerza, potencia y resistencia muscular local. El propósito de este tipo de ejercicio físico es mejorar la salud y el rendimiento en actividades específicas, como el desempeño en deportes competitivos (9,24). Por lo general, este tipo de ejercicio involucra la repetición de movimientos articulares contra una resistencia externa (11). La intensidad de los programas de entrenamiento de este tipo puede variar ampliamente, desde el uso del peso corporal del individuo o herramientas como bandas elásticas, balones medicinales y pesas rusas, hasta la

inclusión de maquinaria de ejercicios y pesas libres, como barras y mancuernas, entre otros (11,24).

Esta modalidad de ejercicio abarca una amplia gama de enfoques de entrenamiento que se adaptan a diferentes niveles de resistencia. Los programas pueden ser altamente especializados y personalizados para satisfacer los objetivos individuales de cada persona (9).

El entrenamiento de fuerza ha demostrado ser altamente beneficioso en diversas variables de salud, entre las que se encuentran (23,25):

- Mantenimiento de la función física, a través de la mejoría en la velocidad de la caminata, el control motor y el desempeño de actividades funcionales.
- Prevención de enfermedades metabólicas y manejo de la diabetes tipo 2 al disminuir la grasa visceral, reducir la HbA1c (hemoglobina glicosilada), aumentar la densidad del transportador de glucosa tipo 4 y mejorar la sensibilidad a la insulina.
- Mejora en la salud cardiovascular al reducir la presión arterial en reposo, disminuir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y los triglicéridos, y aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad.
- Aumento de la función y mejora de la estructura vascular.
- Promoción del desarrollo óseo, logrando un aumento de entre el 1% al 3% en la densidad mineral ósea.

- Reducción del dolor lumbar y alivio de la incomodidad asociada con la artritis y la fibromialgia, además de una reversión de los factores específicos del envejecimiento en el músculo esquelético.

1.1.2.1.3. Ejercicio de flexibilidad

El ejercicio de flexibilidad o también llamado ejercicio de estiramiento corresponde a aquellas actividades que aumentan la capacidad de una articulación para moverse en todo el rango de movimiento activo o incluso fisiológico (11). Los ejercicios de estiramiento son eficaces para aumentar la flexibilidad muscular y articular y, por lo tanto, permiten que las personas realicen actividades que requieren mayor amplitud de movimiento (11). De forma general, este tipo de ejercicios se realiza antes y/o después de la fase de acondicionamiento, la que a su vez puede tratarse de ejercicio aeróbico o de fuerza o una combinación de ambos (9).

Existen tres tipos diferentes técnicas de ejecución de ejercicios de estiramiento: el estiramiento pasivo, activo y los previos a la contracción (26). Estos son descritos a continuación:

- Estiramiento pasivo: En este se mantiene una posición articular específica respecto a la zona a flexibilizar, manteniendo el músculo en tensión hasta un punto de sensación de estiramiento (26). Esto puede ser realizado por el propio individuo, con ayuda de un elemento externo, o bien, con la ayuda de otra persona. Los estiramientos de este tipo deben mantenerse entre 15 a 60 segundos y con un mínimo de 4 repeticiones por grupo muscular seleccionado (9).

- Estiramiento activo: En este tipo encontramos tanto a los estiramientos activos y los balísticos. El estiramiento activo generalmente implica mover una extremidad en todo su rango de movimiento hasta el final y repetirlo varias veces. El estiramiento balístico incluye movimientos rápidos y alternos o "rebotes" en el rango final de movimiento (26).
- Estiramientos previos a la contracción: Este tipo de ejercicio implica una contracción del músculo que se está estirando o de su antagonista antes del estiramiento. El tipo más común de estiramiento previo a la contracción es el de facilitación neuromuscular propioceptiva (26). En términos generales se recomienda una contracción de 6 segundos seguida de un estiramiento asistido de 10 a 30 segundos (9). La asistencia puede ser proporcionada por otra persona, una banda elástica, una correa, entre otros.

Aunque es ampliamente aceptado que los ejercicios de estiramiento son efectivos para aumentar el rango de movimiento articular, su impacto en el rendimiento muscular, la prevención de lesiones y otras variables de salud todavía genera controversia (9). Es posible que las respuestas estén condicionadas por las características específicas de la población, lo que subraya la necesidad de desarrollar programas de ejercicio focalizados o personalizados.

1.1.3. *Conducta sedentaria*

La palabra "sedentarismo" deriva del término latino "sedere", que significa "sentarse" y hace referencia al periodo en el que una persona permanece sentada (27). En este contexto, la literatura ha definido a la conducta sedentaria como aquel comportamiento en vigilia caracterizado por un gasto de energía $\leq 1,5$ METs, mientras se está sentado, reclinado o acostado (1,10,28). Existen diversos tipos de comportamientos sedentarios que pueden ser adoptados durante el día, los ejemplos más claros corresponden a: ver televisión, jugar videojuegos, trabajar frente a una computadora o en labores administrativas, conducir un automóvil o ir de pasajero en un medio de transporte como el autobús, leer sentado en el sillón o recostado en una cama, entre otros (1).

El exceso de conducta sedentaria ha sido asociado a la aparición de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, y a su vez, es reconocido como un importante factor de riesgo de mortalidad global y cardiovascular (29–32). En este contexto, la Organización Mundial de la Salud ha establecido recomendaciones para la exposición a la conducta sedentaria, con el propósito de controlar los efectos negativos que esta puede tener sobre la salud de las personas (12). Estas recomendaciones exhiben dos directrices: (i) las personas deben limitar su tiempo destinado a actividades sedentarias, reemplazándolas con actividad física de cualquier intensidad, y (ii) para reducir los efectos de altos niveles de sedentarismo, las personas deben realizar actividad física de tipo moderada a vigorosa por encima de lo recomendado. La falta de certeza respecto a las curvas de dosis-respuesta relacionadas al tiempo destinado en conducta sedentaria y sus efectos sobre la salud, han impedido que se establezcan

recomendaciones cuantitativas específicas (33,34). Pese a esto, las pautas canadienses de movimiento de 24 horas para adultos entre los 18 y 64 años han propuesto umbrales de conducta sedentaria, recomendando como límite una exposición diaria de 8 horas, con no más de 3 horas de tiempo sentado expuesto a pantallas, e interrumpir tanto como sean posibles los periodos de sedentarismo prolongado (35).

A partir de datos de medición objetiva a través de acelerometría, se ha descrito que la exposición diaria podría representar entre la mitad a tres cuartas partes del tiempo utilizado por las personas mientras se encuentran despiertas (36–38). Un estudio realizado en población australiana encontró que la exposición promedio diaria al tiempo sedentario fue de 8.8 horas, la que representó aproximadamente el 56% del tiempo despierto (39). Otros estudios realizados en población norteamericana han encontrado tiempos de exposición que van entre las 9,8 (40) y 11 horas diarias (36). Por tanto, la conducta sedentaria podría representar una fracción considerable del tiempo total del día, en desmedro de la realización de algún tipo de actividad física.

1.2. Diferencias entre conducta sedentaria e inactividad física.

Si bien los términos "sedentarismo" y "conducta sedentaria" son sinónimos entre sí, también se les ha utilizado como homólogos de "inactividad física", tanto en la práctica clínica como en algunas publicaciones científicas (incluso en la actualidad). Sin embargo, conceptualmente representan constructos distintos, y sus efectos sobre la salud de las personas podrían ser incluso independientes (41). Por lo tanto, no es apropiado confundir a aquellos

individuos que son inactivos, es decir, que no cumplen con las recomendaciones de actividad física moderada a vigorosa, con aquellos que pasan la mayor parte del día sentados. Es posible que los individuos inactivos dediquen una considerable cantidad de tiempo a actividades físicas de intensidad ligera, sin experimentar largos periodos de sedentarismo, obteniendo así beneficios para la salud (10,27). En este sentido, se ha observado una asociación inversa entre la conducta sedentaria y la cantidad total de actividad física, siendo esta asociación más fuerte en el caso de la actividad física de intensidad ligera (42). Este hecho pone de manifiesto el principio de que cualquier tiempo dedicado al comportamiento sedentario reduce el tiempo dedicado a la actividad física, lo que resalta la importancia de establecer un equilibrio entre estas dos conductas para mantener la salud de las personas (28).

La conducta sedentaria y la inactividad física son dos aspectos que coexisten durante el periodo en el que las personas están despiertas. Por tanto, se ha establecido que las conductas físicas sean caracterizadas teniendo en consideración el tiempo destinado a dichas conductas diariamente (43). En este contexto, existen 4 patrones de comportamiento, los cuales se describen a continuación:

- Sedentarios e inactivos: Corresponden a aquellos individuos que pasan la mayor parte del día en conductas sedentarias y que a su vez, no cumplen con la actividad física recomendada.
- Sedentarios y activos: Corresponde a aquellos individuos que pasan la mayor parte del día en conductas sedentarias, pero, que son capaces de cumplir la recomendación de actividad física. Un ejemplo de ello podría estar representado

por una persona que tiene un trabajo de oficina en donde pasa una gran parte del día sentado y, por las mañanas (o por las tardes), realiza una rutina de ciclismo o “running”.

- Deambuladores e inactivos: Corresponde a aquellos individuos que dado que realizan muchas actividades de deambulación dedican poco tiempo a conductas sedentarias prolongadas, y a su vez, no cumplen con la actividad física recomendada. Estos individuos realizan altas cantidades de actividad ligera durante el día.
- Deambuladores y activos: Corresponde a aquellos individuos que, dado que realizan muchas actividades de deambulación, dedican poco tiempo a conductas sedentarias prolongadas y realizan la cantidad adecuada de actividad física moderada a vigorosa de acuerdo a lo recomendado.

Si bien el seguimiento de un patrón “deambulador y activo”, corresponde a un escenario ideal, la situación más habitual de encontrar en la población general corresponde al ser “sedentario e inactivo” (43). Por tanto, en poblaciones con altos niveles de sedentarismo, se considera más realista promover la práctica de actividades físicas ligeras, las que podrían ayudar a reducir la conducta sedentaria a través de actividades de deambulación (por ejemplo: interrumpiendo el tiempo sentado). Una vez que se ha establecido este patrón de comportamiento “deambulador e inactivo”, se vuelve más factible avanzar hacia un modelo ideal que incluya bajos niveles de sedentarismo y el cumplimiento de las recomendaciones de

actividad física (27). Esta estrategia progresiva permite abordar de manera efectiva la reducción de la conducta sedentaria y fomentar una mayor actividad física en la población.

1.3. Impacto de la conducta sedentaria sobre la salud.

1.3.1. Conducta sedentaria y mortalidad

Los primeros reportes de la posible asociación entre la conducta sedentaria y el riesgo de mortalidad datan de mediados de la década de los cincuenta. En ese entonces, se publicó en la revista Lancet un artículo de Morris et al. (44), quienes investigaron sobre la incidencia de la enfermedad coronaria y sus complicaciones, comparando a los conductores y controladores de billetes de los buses de Londres. Estos dos grupos de personas, pese a sus similitudes, exhibían comportamientos físicos distintos; por un lado, los conductores de buses presentaban altos niveles de sedentarismo, y por otro, los cortadores de billetes mostraban mayores niveles de actividad física y menor conducta sedentaria (dada su labor de subir y bajar escaleras y caminar por los pasillos de los clásicos buses de dos pisos). Los hallazgos fueron contundentes, en los que destacó que los conductores tuvieron aproximadamente el doble de probabilidad de morir y de sufrir un infarto agudo al miocardio. Por el contrario, los cortadores de billetes presentaron una menor probabilidad de tener alguna enfermedad cardíaca. Este primer reporte ha sido la base e iniciador de una serie de investigaciones que han tenido como propósito conocer la fuerza de la asociación entre la conducta sedentaria y el riesgo de mortalidad.

En la actualidad, estos hallazgos iniciales han sido reafirmados y se ha establecido la existencia de fuerte evidencia que respalda que la alta exposición a conducta sedentaria aumenta significativamente el riesgo de mortalidad global y por causa cardiovascular (45). En este sentido, un metaanálisis de estudios prospectivos con datos de 595.086 participantes reportó que por cada hora de conducta sedentaria el riesgo de mortalidad global aumenta un 2%, el cual podría aumentar a un 5% adicional en aquellos individuos cuya conducta sedentaria sea mayor a 7 horas diarias (31). Este estudio determinó que el riesgo de mortalidad global podría alcanzar el 34% en aquellos individuos que tienen una conducta sedentaria mayor a 10 horas al día (31). Estos hallazgos son reafirmados por un reciente metaanálisis que encontró que el riesgo de mortalidad global y cardiovascular aumentaría en un 4% por cada hora de tiempo sentado (46). Adicionalmente, se ha reportado que el riesgo de mortalidad global podría ser incluso mayor en aquellas las personas con altos niveles de conducta sedentaria que, a su vez, padecen de otras patologías crónicas cardiometabólicas (46). No obstante, pese a la fuerte asociación entre la alta exposición a la conducta sedentaria y la mortalidad, la actividad física parece tener la capacidad de moderarla. Se ha reportado que altos niveles de actividad física parecen eliminar el efecto de la conducta sedentaria sobre el riesgo de muerte (21,28,29,47,48). Ekelund et al. (47), reportó que aquellos individuos que tienen más altos niveles de actividad física (40 a 60 minutos diarios de actividad física moderada) presentan una reducción considerable del riesgo de mortalidad cardiovascular asociado con altos niveles de sedentarismo (>8 horas al día). Por el contrario, las personas inactivas y con altos niveles de conducta sedentaria han mostrado padecer de un riesgo aún mayor de mortalidad (49).

Estrategias como reemplazar los periodos de conducta sedentaria a través de actividad física han mostrado disminuir el riesgo de mortalidad global y cardiovascular particularmente en las personas menos activas. Se ha reportado que estas reducciones podrían llegar a ser de entre un 11% a 36%, por cada incremento de 30 minutos al día de actividad física ligera o moderada, respectivamente (21).

A partir de los datos del metaanálisis de 1 millón de personas conducido por Ekelund et al. (47), se ha creado una matriz de predicción de riesgo de muerte global. Esta herramienta, utiliza las asociaciones conjuntas de la conducta sedentaria y la práctica de actividad física para determinar el riesgo de mortalidad (45). En este contexto, la matriz de riesgo de mortalidad global podría significar un instrumento importante para ayudar a los clínicos a tomar decisiones en el enfoque terapéutico de sus pacientes con enfermedades cardiovasculares y metabólicas, o bien, con riesgo de padecerlas (28). La figura 2, ilustra la matriz de riesgo.

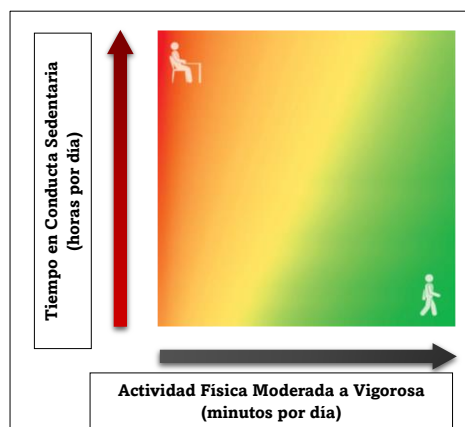


Figura 2. Matriz de riesgo de mortalidad global por asociación entre práctica de actividad física y conducta sedentaria. Zonas marcadas en tonalidades rojas indican mayor riesgo de muerte / Zonas marcadas en tonalidades verdes indican menor riesgo de muerte. Adaptada de Katzmarzyk et al (45) y Ekelund et al (47).

1.3.2. *Conducta sedentaria y enfermedades cardiovasculares y metabólicas*

La conducta sedentaria ha mostrado estar asociada fuertemente con la incidencia de enfermedades cardiovasculares (32,45). Un metaanálisis conducido por Bailey et al., concluyó que las personas que pasan más tiempo sentadas tienen un riesgo padecer una enfermedad cardiovascular 1,29 veces mayor en comparación con las personas que pasan menos tiempo sentadas (50). Si bien, en este estudio se demostró que la actividad física tuvo la capacidad de moderar el riesgo causado por el sedentarismo, este siguió siendo significativo e importante (Hazard ratio =1,14; IC del 95% = 1,04 – 1,23; $p < 0,001$). Un estudio transversal que incluyó a 48.882 personas mayores de 20 años reportó que altos niveles de conducta sedentaria se relacionan con perfiles desfavorables de riesgo cardiovascular y metabólico (51). Estos perfiles se caracterizan por indicadores más pobres de índice de masa corporal, circunferencia de cintura, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial diastólica, presión arterial sistólica, glucosa en sangre y triglicéridos, en comparación con aquellos con bajos niveles de conducta sedentaria (51). Por su parte, el tiempo sentado ha sido asociado directamente con la gravedad de la aterosclerosis subclínica y la presencia de placas vulnerables de alto riesgo en la población general, independiente de los niveles de actividad física y comorbilidades cardiometabólicas (52). Sumado a estos efectos descritos por la literatura, se ha observado que el impacto del sedentarismo puede ser aún mayor en personas con enfermedades cardiometabólicas existentes (51).

Tanto la aptitud cardiorrespiratoria como la realización de actividad física podrían ser capaces de moderar la asociación entre la conducta sedentaria y las enfermedades

cardiometabólicas (22). Sin embargo, solo niveles elevados de aptitud cardiorrespiratoria ($>43,3$ ml/kg/min en hombres y $>35,2$ ml/kg/min en mujeres) parecen contrarrestar por los efectos negativos de la conducta sedentaria por completo (53). Por otro lado, sustituir el tiempo dedicado a la conducta sedentaria por actividad física de intensidad ligera o moderada ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de enfermedades cardiometabólicas, especialmente en individuos menos activos o con una menor capacidad cardiorrespiratoria (22,54–56). La magnitud de la eficacia de estas estrategias de sustitución parece depender de la intensidad, ya que se ha observado que actividades físicas de mayor intensidad se relacionan con mejoras más sustanciales en la salud cardiovascular (54). No obstante, las mejoras específicas en los niveles de colesterol total, colesterol HDL, presión arterial, circunferencia de cintura e índice de masa corporal, parecen ser independientes de la intensidad a la cual se realice la sustitución (54–56).

1.4. Estrategia “sentarse menos y moverse más” para el control de la conducta sedentaria.

La estrategia “sentarse menos y moverse más” (del inglés: *sitting less and moving more*) corresponde a un mecanismo de acción gradual para modificar las conductas físicas de las personas (28). Esta estrategia consiste en dar pequeños pasos de transición, comenzando por reducir el tiempo total de estar sentado y aumentar la actividad física de intensidad ligera. Estos incrementos progresivos en el movimiento al “sentarse menos y moverse más” pueden sentar las bases para la transición hacia actividades físicas de mayor intensidad a largo plazo

y que mejoren la capacidad cardiorrespiratoria (48). Este enfoque podría ser especialmente beneficioso para aquellos individuos expuestos a altos niveles de conducta sedentaria y con bajos niveles de actividad física, facilitando la modificación de sus conductas físicas hacia un patrón más saludable. La figura 3, ilustra gráficamente el enfoque “escalonado” de la estrategia.

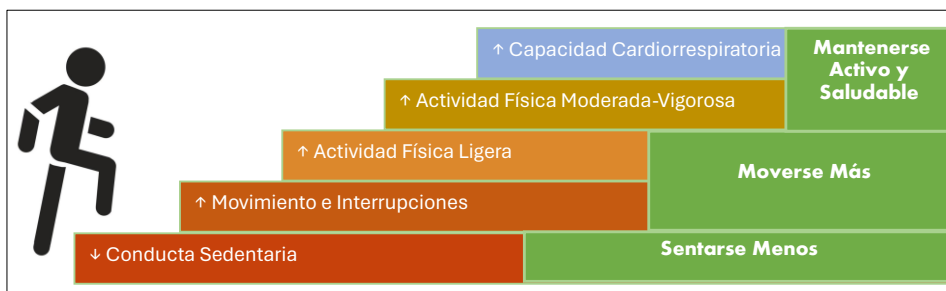


Figura 3. Escalera de la estrategia “sentarse menos y moverse más”, utilizada para la promoción e instauración de patrones de actividad más saludables. Adaptado de Dunstan et al (28)

1.5. Estructura y función del Sistema Vascular.

1.5.1. Definición y estructura del sistema vascular

El sistema vascular (o sistema circulatorio) en conjunto con el corazón y el sistema linfático forman un sistema de mayor complejidad llamado sistema cardiovascular, cuya función principal es asegurar un adecuado flujo de sangre a todos los tejidos corporales y eliminar subproductos del metabolismo celular (57). Particularmente, el sistema vascular se encarga de transportar oxígeno y nutrientes, movilizar hormonas asegurando su llegada a los órganos objetivos y facilitar la exclusión de los desechos metabólicos del organismo (58).

Dadas sus funciones descritas es considerado un sistema fundamental para el mantenimiento de la homeostasis celular.

Desde un punto de vista funcional, el sistema vascular se divide en vascular periférico (o sistémico), pulmonar y cardiaco. El sistema vascular sistémico, es considerado el más complejo y extenso de ellos, dado el gran número de órganos y tejidos a los cuales debe proporcionar un flujo sanguíneo adecuado (57). El sistema vascular pulmonar y cardiaco desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de las funciones de sus órganos correspondientes, así como en la supervivencia y adaptabilidad del organismo en su conjunto (57,58).

El sistema vascular periférico está compuesto por una red estructurada de conductos de diferentes tamaños, formas y funciones, que trabajan en conjunto para satisfacer las necesidades del organismo tanto en situaciones cotidianas o de estrés fisiológico (59). Se distinguen dos componentes principales del sistema vascular: arterias y venas. Respecto a las primeras, corresponden a conductos elásticos y contráctiles, que movilizan la sangre eyectada por el corazón, desde la aorta hacia el resto de los vasos sanguíneos. A medida que el flujo sanguíneo se reparte por el sistema hacia el tejido objetivo, el conducto arterial se vuelve más estrecho, dando origen a otros subtipos arteriales llamados arteriolas y capilares (59). Por su parte, las venas poseen características estructurales y funcionales distintas a las arterias, con paredes menos elásticas, más delgadas, pero con presencia de válvulas que facilitan el flujo unidireccional de la sangre de regreso al corazón (57,59).

A nivel microestructural, los vasos sanguíneos poseen tres capas concéntricas de tejido denominadas: túnica externa (o adventicia), túnica intermedia y túnica íntima (59). En las arterias, la túnica externa, está formada por una capa rica en fibras de colágeno, fibroblastos y células progenitoras (60). Su principal función es la de entregar soporte estructural al vaso arterial, no obstante, es un tejido dinámico cuyas funciones están vinculadas a la reparación, integración, almacenamiento y liberación de reguladores de la función de la pared vascular (60). A su vez, en esta capa externa se encuentran el sistema de irrigación propia del vaso sanguíneo y su respectiva inervación (58). La túnica intermedia está compuesta por células musculares lisas y elastina, su función está vinculada a la regulación del flujo sanguíneo facilitando la vasoconstricción y vasodilatación (59,61,62). La túnica íntima, está formada por una monocapa de células endoteliales y una lámina basal que le proporciona soporte estructural (59,63,64). Este tejido, juega un rol fundamental en la homeostasis y es sensible a diversas modificaciones asociadas a la mecánica y química sanguínea (65–67).

1.5.2. *Función endotelial*

El endotelio, tradicionalmente considerado una barrera vascular pasiva, juega un papel activo en el mantenimiento de la salud vascular. Este tejido posee propiedades importantes que incluyen la prevención de la formación de placas ateroscleróticas, regulación de la coagulación, la promoción de la fibrinólisis, prevención de la adhesión de células sanguíneas, funciones antiinflamatorias y la regulación de la permeabilidad vascular (65). El endotelio responde a estímulos, como las fuerzas de cizallamiento (*del inglés: shear stress*) generadas

por el flujo sanguíneo y mediadores químicos (67). En respuesta, el endotelio libera sustancias vasoactivas que regulan el tono y la arquitectura de los vasos sanguíneos, como los factores vasodilatadores derivados del endotelio, la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), así como los factores vasoconstrictores como la endotelina-1, el tromboxano A2 y la angiotensina II. Estas sustancias desempeñan un papel crucial en la regulación del flujo sanguíneo y la función vascular.

En el funcionamiento del endotelio el NO se considera un factor clave en la expresión de sus propiedades protectoras del sistema vascular. Su síntesis se produce en la célula endotelial por efecto de la óxido nítrico-sintasa endotelial (eNOS) en presencia de factores mecánicos como el shear stress, y también, factores químicos como la insulina y acetilcolina. El shear stress corresponde a la tensión mecánica que ejerce la columna de sangre sobre el endotelio en forma tangente y es el responsable de su deformación (68). Dicho estrés mecánico sobre el endotelio ocasionado por el flujo sanguíneo es uno de los principales responsables de la fosforilación enzimática de la eNOS y la consiguiente producción del NO, el cual es liberado al espacio subendotelial ejerciendo su efecto vasodilatador y anti-aterogénico (67) (Figura 4). Se ha observado que el aumento agudo del shear stress se asocia a mejor función endotelial, mientras que su disminución parece inducir disfunción (69–71). A su vez, el shear stress ha mostrado ser un estímulo altamente relevante en la mecanotransducción de respuestas que favorecen la estabilidad de las células endoteliales, la regulación de la expresión génica y prevención de la apoptosis (72).

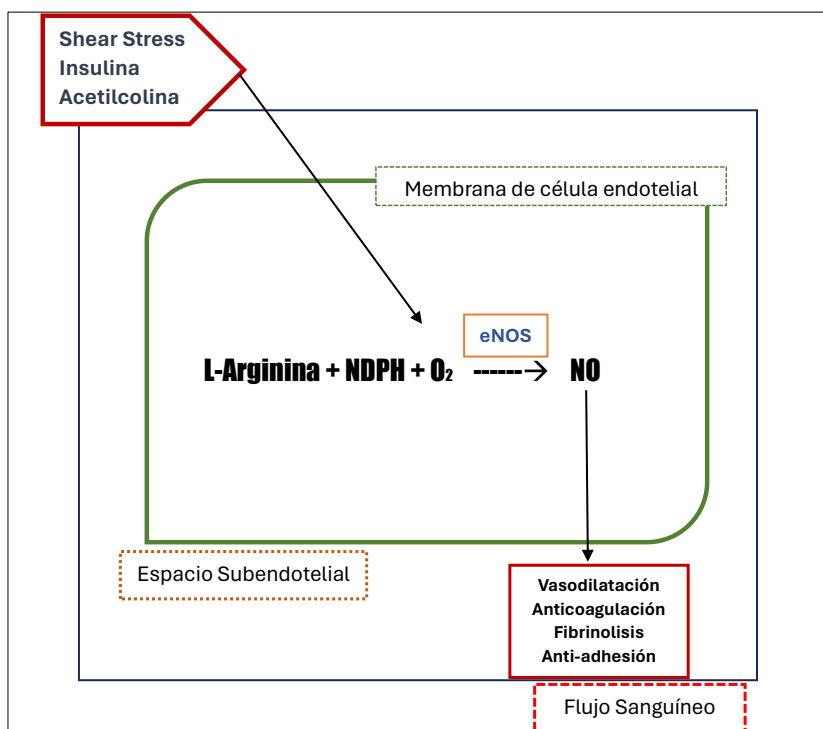


Figura 4. Normal funcionamiento del endotelio al recibir estímulo para la producción de NO.

Se representa la acción de factores estimulantes sobre la membrana celular endotelial para la activación de la eNOS, con la consecuente producción de NO secretado al espacio subendotelial para ejercer sus funciones. Adaptado de Thosar et al (67).

1.5.3. Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es una condición subclínica caracterizada por un desequilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores del endotelio (73). Este desequilibrio precede a los cambios morfológicos asociados con la aterogénesis y aumenta las complicaciones de la aterosclerosis (74). En esta condición, se observa una disminución en

la síntesis de NO, un aumento en el estrés oxidativo, depósitos de lípidos y un mayor riesgo de trombosis coronaria (75). Además, la disfunción endotelial se considera una etapa temprana de insuficiencia cardíaca (76). Se ha determinado que incluso una disminución del 1% en la función endotelial se asocia con un aumento del 13% en el riesgo cardiovascular (77).

Las alteraciones en el shear stress, provocadas por reducciones en el flujo sanguíneo, están estrechamente relacionadas con la disfunción endotelial y resultan en una reducción en la biodisponibilidad de NO (78,79). Estas variaciones crean un entorno proaterogénico debido al estrés oxidativo, afectando negativamente la salud del vaso sanguíneo.

1.5.4. Medidas de la función endotelial

1.5.4.1. La vasodilatación mediada por flujo

La vasodilatación mediada por flujo (VMF) se define en términos generales como cualquier dilatación provocada en una arteria posterior al incremento del flujo sanguíneo y shear stress en la pared interna del vaso (80). La VMF es capaz de representar el efecto vasodilatador derivado de la producción local de NO (81) y ha mostrado: (i) ser afectada por los factores de riesgo cardiovascular, (ii) relacionarse con la función endotelial de las arterias coronarias, y (iii) ser un predictor independiente de enfermedad cardiovascular (80). Se ha estimado que las personas con un porcentaje de VMF más bajo podrían tener un riesgo 2,66 veces mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular en comparación con aquellas con un nivel más alto (82). Por su parte, la reducción del shear stress ha demostrado vincularse

directamente con la reducción de la VMF y, por tanto, se considera un factor de alta relevancia en el origen de la disfunción endotelial (83). Un estudio conducido por Murahashi et al., estimó que una VMF igual o superior al 7,1% en la arteria braquial corresponde a una función endotelial normal (84). Por tanto, valores sobre este punto de corte se asocian a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el porcentaje de VMF ha mostrado ser distinto en hombres y mujeres, así como para los distintos grupos etarios. Respecto a las diferencias por sexo el VMF se estimó en 7,2% en hombres y 6,2% en mujeres. Con relación a las diferencias por grupos etarios, los valores de corte óptimos de VMF se han calculado en 8,9% para personas menores de 40 años, en 7,1% para aquellos entre 40 y 49 años, en 5,9% entre 50 y 59 años y en 4,5% para personas de 60 años o más (84). Estas diferencias parecen demostrar que la VMF disminuye con el avance de la edad.

La VMF se utiliza como una herramienta de medición fisiológica no invasiva para estimar la función endotelial (85). En ella, a partir de una técnica ultrasonográfica, se evalúa la reactividad de una arteria posterior a un periodo de oclusión a 50 mmHg por un periodo entre 3 a 5 minutos (84,86). La medición de la VMF se realiza comúnmente en la arteria braquial (diámetro de 3-5 mm) y se toman imágenes longitudinales del vaso utilizando ecografía en modo B de alta resolución, con una sonda de ecografía de 7,5-12 MHz (80). Esta evaluación también puede ser llevada a cabo en otras arterias de menor tamaño, como la arteria radial (1,5-3 mm de diámetro), o bien, en arterias de mayor tamaño como la arteria femoral superficial (5-7 mm de diámetro) y arteria poplítea (4-6 mm de diámetro) (80,85). Es importante considerar que las arterias pueden tener una susceptibilidad variable en respuesta

a los cambios de la concentración del NO (85). Este hecho es de alta relevancia en el momento de realizar la evaluación de la función endotelial en una determinada región arterial. En el caso de la arteria femoral superficial, se ha encontrado que su VMF es altamente dependiente del NO (87).

El cálculo de la VMF se estima a través del cambio porcentual entre el diámetro arterial en reposo y el diámetro máximo arterial obtenido después de la desoclusión (88). Durante la prueba de VMF, la desoclusión induce un aumento agudo en el shear stress, que actúa como estímulo desencadenante para la dilatación arterial, también conocida como reactividad hiperémica (figura 5) (89). Este aumento en el shear stress se transduce a las células endoteliales, estimulando la liberación de sustancias vasoactivas que actúan sobre el músculo liso vascular (86). La magnitud de la dilatación está determinada por varios factores, incluyendo: (i) las características del estímulo de shear stress, en términos de cantidad y patrón, (ii) la transducción de la respuesta vasodilatadora hacia el músculo liso, (iii) la respuesta del músculo liso a una señal vasodilatadora específica, mediada por cambios en las concentraciones de calcio, y (iv) los cambios resultantes en el diámetro del vaso, que pueden ser influenciados por las características estructurales del vaso arterial (85).

La tabla 4 muestra las recomendaciones técnicas y metodológicas para la examinación de la VMF de una arteria.

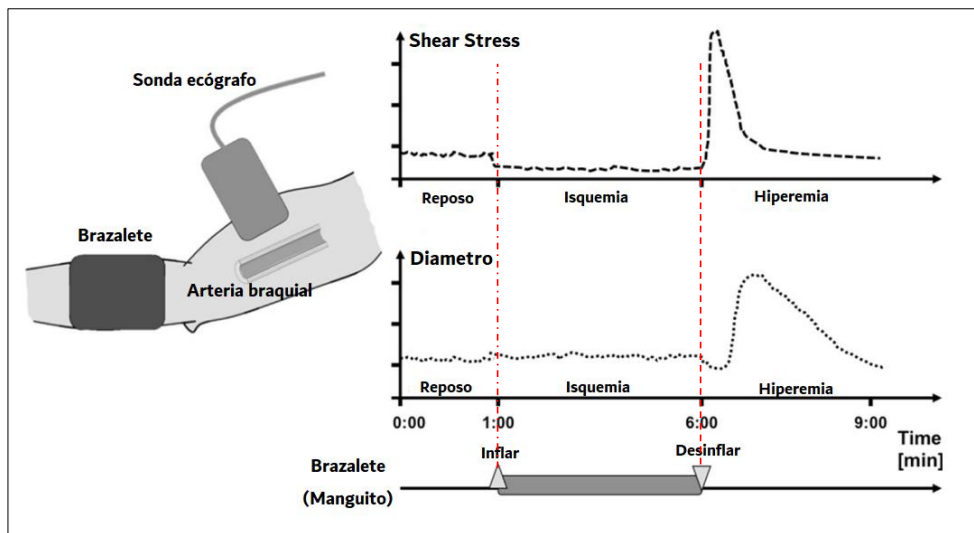


Figura 5. Representación de una prueba de medición de vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial. En la parte izquierda, se ilustra la posición del brazalete y sonda ecográfica sobre la arteria braquial. En la parte derecha, se observan los cambios simultáneos en las gráficas de shear rate y diámetro del vaso durante la oclusión (inflar) y desoclusión (desinflar). Adaptado de Ghiadoni et al (89).

1.5.4.2. El shear stress y flujo sanguíneo

Es importante destacar que durante la prueba la medición ecográfica se recogen mediciones de diámetro y velocidad, las cuales además de tener una importancia por si solas en la función del endotelio, permiten el cálculo del shear stress y flujo sanguíneo.

Existen dos fórmulas que permiten el cálculo del shear stress (denominado shear rate (SR), o en español, “tasa de cizallamiento”), que dependerán del tamaño del área específica del vaso a examinar (también llamado “volumen de muestra”) y su ubicación. Estos conceptos son descritos a continuación (80):

- $SR = 8 \times \text{velocidad media de la sangre} / \text{diámetro interno}$; para un volumen de muestra grande y centrado.
- $SR = 4 \times \text{velocidad media de la sangre} / \text{diámetro interno}$; para un volumen de muestra pequeño y centrado.

En la función endotelial también resulta fundamental estimar los cambios en el flujo sanguíneo, el cual representa la cantidad de sangre que circula a través de un vaso arterial específico. Para calcular este parámetro, se debe determinar el producto entre el área de la sección transversal de la arteria que se está estudiando y la velocidad promedio de flujo en el transcurso del tiempo (90). Debido a la naturaleza de las variables necesarias para este cálculo, es esencial que la medición ecográfica se realice en modo B para determinar el área de la sección transversal, y el uso de Doppler pulsado para estimar la velocidad del flujo (91).

Tabla 4. Recomendaciones técnicas y metodológicas para la evaluación de la VMF

Preparación del sujeto	Nivel de recomendación	Técnica	Nivel de recomendación
Sujeto en reposo habitación tranquila, preferiblemente oscurecida, durante un período de 10-15 minutos antes de la evaluación.	1	Medición continua de la velocidad y el diámetro utilizando ecografía dúplex en vivo simultánea.	1
Postura supina (es decir, la arteria a ser evaluada debe estar a nivel del corazón).	1	Se deben usar imágenes de modo B con una sonda lineal de ≥ 7.5 MHz (y detallar la sonda utilizada). Se debe utilizar la mayor frecuencia en MHz disponible, considerando la profundidad del tejido.	1
Los tiempos de prueba deben estandarizarse para evitar variaciones diurnas, y para múltiples pruebas, todas deben realizarse a una hora similar del día.	1	La velocidad sanguínea se evalúa con una insonación igual a 60-70 grados o menos.	1
Los sujetos deben estar en ayunas durante ≥ 6 horas	2	Utilizar el mismo ángulo para la velocidad del flujo sanguíneo dentro de un estudio y grupo de estudio (y reporte el ángulo).	1
Evitar el ejercicio durante ≥ 24 horas, el alcohol o alimentos/bebidas que contengan cafeína o sean ricos en polifenoles durante ≥ 12 horas.	2	Análisis	Nivel de recomendación
No fumar ni consumir tabaco antes de la medición (>6 horas)	2	Utilice software de detección continua de bordes y seguimiento de la pared.	1
Se debe considerar el uso/tiempo de cualquier medicamento. Puede ser necesario suspender la medicación, pero esto depende del protocolo y no siempre es factible (en pacientes) o necesario.	2	Se deben utilizar algoritmos matemáticos automatizados para calcular el diámetro máximo.	1
Las mujeres premenopáusicas deben ser evaluadas en una parte estandarizada del ciclo menstrual (especialmente al realizar medidas repetidas) o la fase menstrual debe ser anotada.	2	Presentar el diámetro basal.	1
Protocolo	Nivel de recomendación	Presentar la respuesta VMF en cambio absoluto (en mm) y cambio relativo (en %).	1
El diámetro basal debe ser examinado antes de la inflación del manguito durante un período de >30 segundos.	1	Presentar el estímulo de velocidad de cizallamiento relevante (área bajo la curva o cizallamiento máximo).	2
Presentar el diámetro basal absoluto en la sección de Resultados.	1	El análisis fuera de línea lo realiza un observador ciego.	3
El manguito debe colocarse distal a la arteria evaluada, con una presión del manguito que supere la presión sistólica en >50 mmHg e inflado durante 5 minutos.	1	Factores dependientes del operador	Nivel de recomendación
El diámetro post-desinflado debe ser monitoreado continuamente después de la desinflación durante ≥ 3 minutos.	1	Suficiente entrenamiento del ecografista (niveles recomendados de reproducibilidad: <2% de coeficiente de variación para el diámetro, <15% de coeficiente de variación para la VMF en escaneos consecutivos).	1
Se debe probar la vasodilatación independiente del endotelio y se debe informar la dosis de GTN (nitroglicerina).	1	Mantener la experiencia del ecografista.	1
Se sugiere la administración sublingual de 25 μ g.	3	Se recomienda un soporte de sonda estereotáctico para laboratorios menos experimentados	2
(1)Obligatorio; (2) Altamente recomendado; (3) Recomendado cuando es posible			

Adaptado de Thijssen et al (80)

1.6. Efecto de la conducta sedentaria sobre la función endotelial.

Se ha demostrado que la conducta sedentaria es causante de disfunción endotelial aguda, debido a la disminución del flujo sanguíneo en grandes vasos y la consecuente reducción del shear stress (83,92). Las alteraciones del flujo sanguíneo y shear stress durante la conducta sedentaria parecen estar principalmente vinculadas a la falta de actividad muscular de las extremidades inferiores, a la flexión arterial y al aumento del estrés oxidativo (93–95). A su vez, los efectos negativos sobre el estímulo vasodilatador no parecen ser exclusivos de la posición sedente, ya que durante la posición decúbito también se producen alteraciones significativas en la homeostasis vascular, observándose reducciones del flujo sanguíneo y del diámetro luminal arterial, provocando el aumento del tono arterial de reposo (78).

Diversos estudios han investigado el impacto de la conducta sedentaria en la función endotelial, considerando diferentes duraciones de exposición. En esta línea, Restaino et al., reportó que seis horas de sedentarismo prolongado provocan disfunción endotelial aguda de la extremidad inferior, representado por un menor VMF, shear stress y flujo sanguíneo (96). A través de un protocolo de exposición similar, Thosar et al., encontró que tres horas de sedentarismo prolongado pueden alterar significativamente el shear stress y reducir consecuentemente la VMF (97). Otros estudios refuerzan estos hallazgos, mostrando que el shear stress y el VMF disminuyen de forma importante, incluso en exposiciones de más corta duración, luego de transcurrida una hora en posición sedente (98–100).

Un reciente metaanálisis reportó que periodos prolongados de estar sentado se asocian a una disminución del 2,12% en la VMF, el cual parece estar vinculado principalmente a las grandes arterias de la extremidad inferior (arteria femoral superficial y arteria poplítea) (101). Las alteraciones provocadas por la conducta sedentaria incluso podrían ir más allá, ya que se ha reportado que el estar sentado de forma ininterrumpida puede afectar también la función dilatadora microvascular (96,102). Un ensayo realizado en hombres jóvenes encontró que la función microvascular se deteriora incluso antes que la función macrovascular durante periodos cortos de sedentarismo (desde los 10 minutos) (102).

Por otra parte, parámetros hemodinámicos centrales como la presión arterial y la frecuencia cardiaca, también podrían ser afectados por la conducta sedentaria. O'Brien et al., encontró que 3 horas de conducta sedentaria prolongada afectan negativamente tanto a la presión arterial como a la frecuencia cardiaca (103). Similares hallazgos fueron encontrados por Kowalsky et al., quien observó que la exposición a 4 horas de sedentarismo prolongado generó un aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial (104).

En resumen, los antecedentes presentados anteriormente sugieren que los efectos negativos de la conducta sedentaria se manifiestan de manera prematura en la función del endotelio. Además, la evidencia actual parece indicar que estos efectos negativos pueden variar en los distintos territorios arteriales, ya sea en los pequeños vasos o en las grandes arterias.

1.7. Impacto del ejercicio físico en la disfunción endotelial causada por la conducta sedentaria.

Se ha demostrado que el ejercicio físico en sus distintas modalidades mejora la función del endotelio (105–109). Existen varios mecanismos a través de los cuales el ejercicio ejerce sus efectos beneficiosos sobre la función endotelial, entre ellos se encuentra: un mayor flujo sanguíneo, aumento del shear stress, activación de la eNOS, incremento de la biodisponibilidad de NO, reducción del estrés oxidativo, mejora de la sensibilidad a la insulina, regulación de los niveles de colesterol, aumento del reclutamiento de células progenitoras endoteliales, reducción de los niveles de endotelina I (*importante vasoconstrictor*), regulación de los niveles de calcio en el vaso arterial, regulación de la expresión de microARN vinculados a la protección del endotelio, entre otros (107,110–112).

Estudios han investigado el efecto de distintas estrategias de ejercicio físico para contrarrestar los efectos de la conducta sedentaria sobre la función endotelial. Los hallazgos reportados en la literatura provienen principalmente de dos estrategias, las cuales corresponden a la “interrupción del tiempo sentado” y el “ejercicio previo a la conducta sedentaria”.

Las estrategias de interrupción se refieren a ejercicios físicos estructurados con el propósito de reducir la conducta sedentaria prolongada (101). Estas estrategias generalmente se aplican en diferentes intervalos (19,97,113). Pueden consistir en una sola interrupción durante un período de tiempo determinado, como por ejemplo, realizar una interrupción a la mitad de una sesión de 3 horas de sedentarismo, o bien, en varias interrupciones distribuidas en intervalos más cortos, como realizar 3 interrupciones cada hora en una sesión de 3 horas de

sedentarismo. No existe una norma fija para su aplicación, lo que permite utilizar diversas modalidades de ejercicio, intensidades, frecuencias y duraciones.

Por otro lado, las estrategias de ejercicio previo se aplican de manera estructurada antes de un período de conducta sedentaria, con el propósito de mitigar el impacto del sedentarismo en la función endotelial. La modalidad más comúnmente empleada es el ejercicio aeróbico, aunque también se ha informado en la literatura el uso de ejercicios de resistencia (114). El tiempo de aplicación varía y puede ser de 10 (115) a 45 minutos (116–118), dependiendo principalmente del volumen de ejercicio que se pretenda llevar a cabo. En términos de intensidad, estas estrategias pueden ser de intensidad ligera, moderada o vigorosa, esta última habitualmente aplicada en forma de ejercicio interválico (119,120).

1.7.1. Evidencia actual del impacto de la interrupción del tiempo sentado sobre disfunción endotelial provocada por la conducta sedentaria

Se ha propuesto que las estrategias de interrupción del tiempo sentado prolongado (o sedentarismo prolongado) podrían ser efectivas para la prevención de la disfunción endotelial. Diversas investigaciones han evaluado la eficacia de la interrupción del sedentarismo prolongado a través de estrategias que implican cambiar de posición (121), realizar actividad física ligera como pararse-sentarse en una silla y caminar (19,97,122,123), o realizar actividad física moderada siguiendo un programa de ejercicios de resistencia aplicados en intervalos y períodos de tiempo variables (99). Algunos de estos estudios han demostrado que dichas estrategias pueden prevenir la disfunción endotelial causada por la conducta sedentaria, al

evitar la disminución o mejorar el shear rate, el flujo sanguíneo y consecuentemente la VMF. Cho et al., encontró que la interrupción del sedentarismo prolongado a través de ejercicio de intensidad moderada (al 66% de la frecuencia cardíaca máxima de reserva) mantiene los niveles de VMF constantes y aumenta el shear stress y el flujo sanguíneo (98). Por su parte, estrategias de actividad física ligera basadas el movimiento continuo de la pierna (*del inglés: fidgeting*) y caminar, también han mostrado efectos beneficiosos sobre la función del endotelio (83,100). A pesar de esto, un estudio realizado en una población con exceso de peso no encontró diferencias en la función endotelial al aplicar estrategias de pararse de la silla o pedalear en un escritorio como interrupción del tiempo sentado (122). Este hallazgo se puede atribuir a la presencia de sobrepeso u obesidad en la muestra, lo cual podría acentuar los efectos de la conducta sedentaria en la función endotelial (124). Como resultado, es posible que se necesite un mayor volumen de ejercicio para observar cambios significativos en esta población.

Pese a la existencia de una cantidad creciente de estudios que evalúan la interrupción de la conducta sedentaria, todavía no se comprenden por completo los efectos precisos en la función vascular. Hasta ahora, los hallazgos han mostrado cambios de magnitud variable en la función vascular, mientras que en otros casos no se han observado cambios significativos. Es necesario continuar investigando para obtener una comprensión más completa de los efectos de interrumpir el sedentarismo en la función vascular.

Revisiones sistemáticas han evaluado los efectos agudos de interrumpir el tiempo sentado en la función endotelial y han reportado interesantes resultados. El primer estudio que

analizó este tipo de abordaje fue Saunders et al., quien concluyó que los datos analizados eran insuficientes para evaluar el efecto de la interrupción del estar sentado en la función endotelial (125). De forma posterior, Paterson et al., a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de 17 estudios, reportó que la conducta sedentaria sin interrupción afecta negativamente la VMF de las extremidades inferiores y, a su vez, que interrumpir el sitting mejora la función endotelial en comparación con la condición de sedentarismo prolongado (101).

1.7.2. Evidencia actual del impacto del ejercicio previo sobre la disfunción endotelial provocada por la conducta sedentaria

Recientes ensayos experimentales han investigado el potencial efecto preventivo del ejercicio previo a la conducta sedentaria en la disfunción endotelial aguda. Las principales estrategias utilizadas por estos estudios se basan en la aplicación de ejercicio aeróbico previo, en modalidad caminata en tapiz rodante (117) o bicicleta ergométrica (116,119,126,127), a intensidad moderada (116,117,126), o bien, con ejercicio interválico de alta intensidad (119,126). Estas estrategias de ejercicio previo han sido comparadas con la condición de permanecer sentado (o recostado) y en reposo durante todo el período de intervención. En este sentido, los resultados de las investigaciones muestran una tendencia favorable en la prevención de la disfunción endotelial al realizar ejercicio previo. A través de la ejecución de esta modalidad de ejercicio, se han observado mejoras en la VMF a partir de la primera hora de sedentarismo, y también, prevención en el deterioro del shear stress y flujo sanguíneo debido a la conducta sedentaria prolongada (116,117,119,126). Ballard et al., reportó que 45

minutos de ejercicio aeróbico en tapiz rodante (correspondiente al 65% VO₂max) previo a 3 horas de sedentarismo ininterrumpido previno la disminución del %VMF provocado por la conducta sedentaria (117). El ejercicio realizado en bicicleta a moderada intensidad previo a la conducta sedentaria también mostró mejorar la VMF, el shear stress y el flujo sanguíneo, en comparación con la no realización de este ejercicio (116). En esta línea, Garten et al., reportó que disfunción endotelial de las extremidades inferiores se atenuó significativamente con la aplicación de ejercicio aeróbico de alta intensidad, al encontrar una mejor respuesta del flujo sanguíneo posterior a la conducta sedentaria (119). Otro estudio, encontró cambios en la función endotelial tras la realización de ejercicio previo de tipo interválico de alta intensidad. Sin embargo, no encontró cambios con el ejercicio intensidad moderada (126).

El ejercicio previo a la conducta sedentaria también parece ejercer un efecto favorable sobre parámetros hemodinámicos centrales como la presión arterial y la frecuencia cardiaca de reposo (115). Sin embargo, aún no existe un consenso claro hasta el momento debido a la heterogeneidad de los resultados disponible en la literatura.

De manera similar a las estrategias de interrupción del sedentarismo prolongado, se ha observado que el ejercicio previo parece ser una estrategia eficaz en la prevención de la disfunción endotelial inducida por la conducta sedentaria. Sin embargo, no es posible establecer con certeza el efecto preciso de esta intervención debido a la variabilidad en la prescripción del ejercicio, en las mediciones utilizadas, en las variables involucradas y los resultados obtenidos. Estudios de revisión sistemática y metaanálisis podrían proporcionar una importante contribución para determinar la magnitud del efecto de este tipo de estrategia.

1.8. Revisión Sistemática y Metaanálisis como método para la síntesis y determinación de la evidencia.

La revisión sistemática es un método diseñado para recopilar y sintetizar toda la evidencia empírica a fin de abordar una pregunta de investigación (128). Esta metodología se distingue por su rigor, enfoque sistemático y claridad. Incluye pautas formales que abarcan desde la búsqueda bibliográfica hasta la selección de estudios, la extracción de datos, la codificación y el análisis estadístico (cuando este es posible), acompañados de una documentación detallada y transparente en cada fase (129). Cuando se combina con un metaanálisis, este enfoque podría constituir el nivel más elevado de evidencia disponible (130).

El metaanálisis es una técnica estadística para resumir cuantitativamente y agrupada los resultados de estudios independientes (131). Al combinar la información de todos los estudios relevantes, el metaanálisis puede proporcionar estimaciones más precisas de los efectos de una intervención (o fenómeno de salud específico) que los estudios individuales (128). Además, permite evaluar la consistencia de la evidencia entre los estudios y explorar posibles diferencias entre ellos.

En un metaanálisis de ensayos clínicos, se extrae uno o más resultados relacionados al efecto de la intervención de cada estudio (129). El contraste entre los resultados de dos grupos tratados de forma diferente se conoce como el “efecto”, “efecto del tratamiento” o “efecto de la intervención” (128). De esta forma se utilizarán distintas estrategias para ejecutar comparaciones apareadas como una intervención experimental versus una intervención

control, o la comparación de dos intervenciones experimentales. Las comparaciones podrían realizarse a partir del cálculo de la diferencia de medias y diferencia de medias estandarizada. En algunos casos, también podrían incluir razones de probabilidades, riesgos, coeficientes de correlación y otros indicadores relevantes (129,131). Una característica importante de este método es que, al combinar varios estudios, se aumenta el tamaño de la muestra, lo que facilita la obtención de un resultado más preciso, con un intervalo de confianza poblacional más estrecho. Además, mediante este enfoque, los estudios que individualmente no muestran resultados concluyentes pueden contribuir a la obtención de resultados estadísticamente significativos al ser analizados en conjunto con otros estudios (132).

Considerando estos antecedentes, este método se presenta como una alternativa viable para analizar y sintetizar el efecto de una intervención y determinar la certeza de esta evidencia. Al considerar los resultados de múltiples estudios, se reduce la posibilidad de sesgo, lo que resulta fundamental para facilitar la toma de decisiones informadas en la práctica clínica, así como para la formulación de recomendaciones basadas en el impacto real de una intervención. Los hallazgos de los estudios de revisión sistemática y metaanálisis, a su vez, proporcionan una guía para el enfoque de futuras investigaciones y la identificación de áreas aún no exploradas en un determinado campo de conocimiento.

2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.

La conducta sedentaria es reconocida como un factor de riesgo modificable de enfermedad cardiovascular y metabólica de gran relevancia, y al cual las personas están expuestas en todas las dimensiones de su vida diaria (12,54,133,134). Diversas investigaciones han revelado que las personas adultas pueden llegar a pasar hasta 11 horas al día en comportamientos sedentarios, lo que equivale aproximadamente a tres cuartas partes del tiempo en que están despiertas (36). Este hecho cobra especial importancia ya que la conducta sedentaria se ha vinculado a un incremento en el riesgo de mortalidad general y cardiovascular (44,45), así como con enfermedades cardiometabólicas (51,52) y trastornos de la función del endotelio vascular (83,92,96,101). Si bien la Organización Mundial de la Salud recomienda reducir el tiempo de sedentarismo durante el día en todos los grupos etarios (12,34), existen pocas iniciativas y estrategias concretas a nivel de salud primaria que promuevan el control de este factor, principalmente en personas con alta exposición al sedentarismo.

La disfunción endotelial se considera un estado previo a las enfermedades ateroscleróticas y, por consiguiente, un precursor de afecciones cardiovasculares (74). El impacto de la conducta sedentaria en la función endotelial ha sido objeto de extensa investigación, y se ha identificado que durante períodos de inactividad se reducen los estímulos que favorecen el funcionamiento adecuado del endotelio, especialmente aquellos relacionados con el shear stress (o SR) y el FS (67,83,93,96,112,135,136). La disminución del FS por consecuencia del sedentarismo conlleva a una reducción del SR sobre el endotelio, alterando

el estímulo necesario para la producción de NO y, por ende, la vasodilatación arterial (67). En este contexto, la evidencia ha sido concluyente en establecer que la conducta sedentaria es causante de disfunción endotelial aguda, la cual podría tornarse crónica ante episodios repetitivos y de alta exposición en el tiempo (73,79,92,96). Se ha descrito que la pérdida de un 1% de la función endotelial aumentaría el riesgo de enfermedades cardiovasculares en un 13% (77), por tanto acciones que promuevan su preservación podrían desempeñar un papel fundamental en la prevención de estas patologías.

Numerosos estudios han explorado el impacto de distintas estrategias de ejercicio físico para contrarrestar los efectos de la conducta sedentaria sobre la función endotelial (19,97,98,113,116,117,119,123,137). Los reportes disponibles en la literatura provienen principalmente de dos enfoques estratégicos: la interrupción del tiempo sedentario y la práctica de ejercicio previo a la conducta sedentaria. En esta línea, las estrategias de interrupción se han centrado principalmente en actividad física ligera como pararse y caminar (19,97,122,123), o bien, en actividad física moderada siguiendo un programa de ejercicios de resistencia, aplicados en intervalos y periodos de tiempo variables (99). Por su parte, las estrategias de ejercicio físico previo a la conducta sedentaria han sido mayormente enfocadas en la modalidad aeróbica, con una duración que va entre los 10 y 45 minutos (115–117). Pese a la rigurosidad con la que han sido realizado estos ensayos, los hallazgos obtenidos respecto al impacto de estas estrategias tienden a ser variables en términos de eficacia y magnitud de efecto, y por tanto, pueden ser objeto de controversia. En este sentido, y sumado a que estas estrategias de ejercicio físico exhiben baja complejidad, riesgo mínimo y tienen el potencial

para implementarse en diversos contextos, resulta interesante llevar a cabo una sistematización de la información derivada de estos estudios y realizar estimaciones de tamaño de efecto para las variables que principalmente se vinculan con la función endotelial. Esta aproximación podría contribuir a un mejor entendimiento de esta herramienta en el ámbito preventivo de la disfunción endotelial inducida por la conducta sedentaria.

Si bien la búsqueda en las principales bases de datos de literatura científica ha permitido identificar revisiones sistemáticas, con y sin metaanálisis, que han abordado el impacto del ejercicio físico sobre la disfunción endotelial causada por conducta sedentaria, estas revisiones se han centrado únicamente en determinar los potenciales efectos de las estrategias de interrupción del sitting, omitiendo la evaluación del posible impacto de aquellos abordajes basados en ejercicio previo. A su vez, los únicos dos estudios de revisión sistemática con metaanálisis existentes (101,138) presentan discrepancias tanto en la metodología como en sus resultados alcanzados, y no incluyen un análisis de todas las variables involucradas en la función endotelial. En consecuencia, la elaboración de nuevos metaanálisis de este tipo deberían: abordar ambas de estrategias de ejercicio físico, incluir un abordaje de las determinantes hemodinámicas de la función endotelial, y seguir recomendaciones metodológicas estandarizadas que aumenten la confiabilidad de los hallazgos y mejoren su aplicabilidad en diversos contextos. Las contribuciones y alcances de esta tesis podrían resultar de gran importancia para la formulación de recomendaciones clínicas o directrices de prescripción de ejercicio dirigidas a personas que experimentan una exposición significativa a la conducta sedentaria.

3. THESIS RATIONALE.

Sedentary behavior is recognized as a significant modifiable risk factor, to which individuals are exposed in all dimensions of their daily lives (12,54,133,134). Several studies have revealed that adults can spend up to 11 hours a day engaged in sedentary behaviors, which is approximately three-quarters of their waking time (36). This fact holds special importance as sedentary behavior has been linked to an increased risk of overall and cardiovascular mortality (44,45), as well as cardiometabolic diseases (51,52) and vascular endothelial dysfunction (83,92,96,101). While the World Health Organization recommends reducing sedentary time throughout all age groups (12,34), there are few concrete initiatives and strategies at the primary healthcare level that promote the control of this factor, particularly in individuals highly exposed to sedentary behavior.

Endothelial dysfunction is considered a precursor to atherosclerotic diseases and consequently a precursor to cardiovascular pathologies (74). The impact of sedentary behavior on endothelial function has been extensively studied, and it has been identified that during periods of inactivity, the stimuli that support proper endothelial functioning, especially those related to shear stress (or SR) and blood flow (BF), are reduced (67,83,93,96,112,135,136). The reduction of BF due to sedentary behavior leads to a decrease in SR on the endothelium, disrupting the stimulus required for nitric oxide (NO) production and, consequently, arterial vasodilation (67). In this context, the evidence has been conclusive in establishing that sedentary behavior causes acute endothelial dysfunction, which could become chronic with

repeated and prolonged exposure over time (73,79,92,96). It has been described that a 1% loss of endothelial function would increase the risk of cardiovascular diseases by 13% (77), hence actions that promote its preservation could play a pivotal role in the prevention of these pathologies.

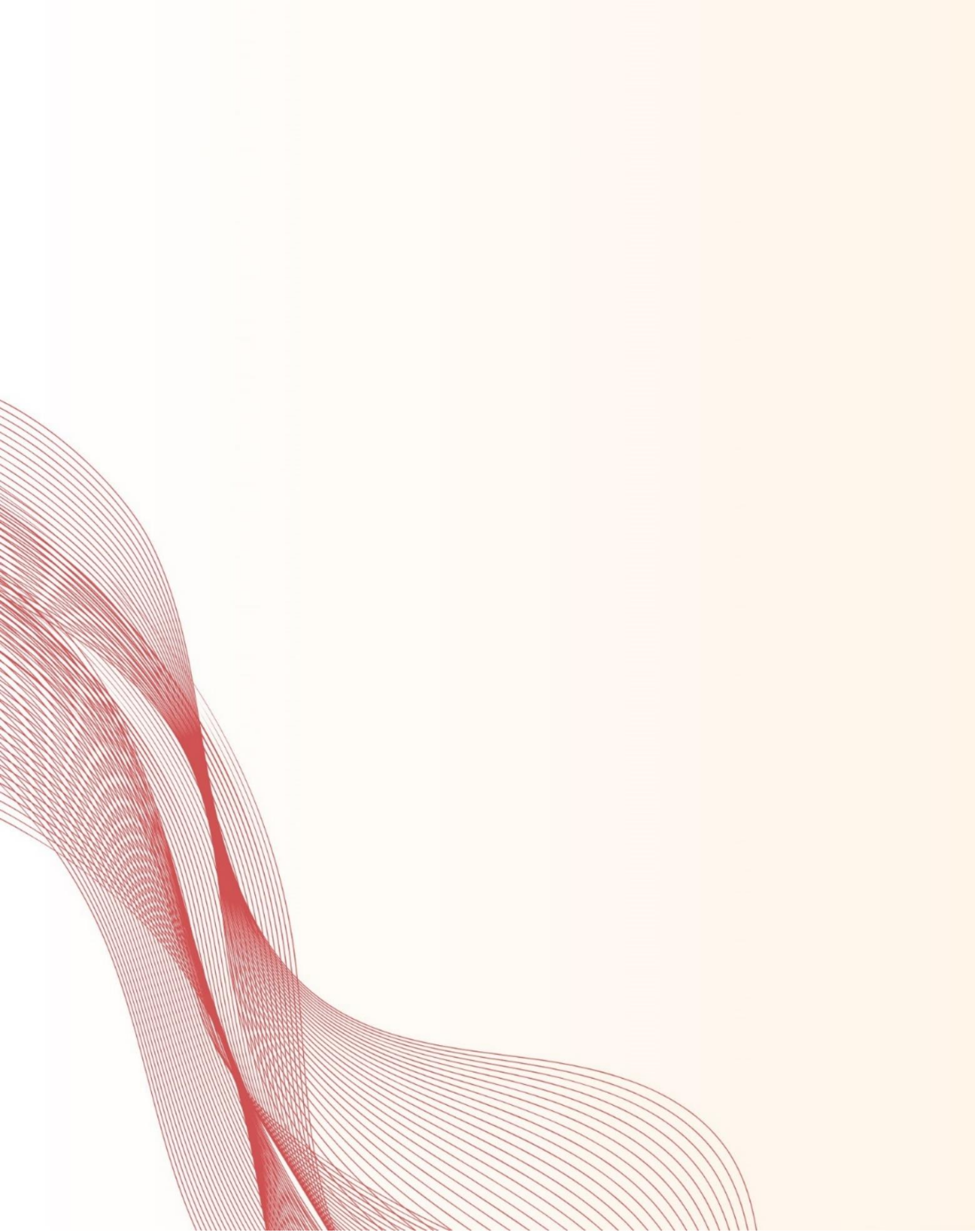
Numerous studies have explored the impact of various exercise strategies to counteract the effects of sedentary behavior on endothelial function (19,97,98,113,116,117,119,123,137). The available reports in the literature mainly stem from two strategic approaches: interrupting sedentary time and engaging in exercise prior to sedentary behavior. In this line, interruption strategies have focused mainly on light physical activity such as standing and walking (19,97,122,123), or on moderate physical activity following a program of resistance exercises, applied at different intervals and periods of time (99). On the other hand, exercise strategies prior to sedentary behavior have mostly focused on aerobic modalities, ranging in duration from 10 to 45 minutes (115–117). Despite the rigor with which these trials have been conducted, the findings regarding the impact of these strategies tend to vary in terms of effectiveness and magnitude of effect, thus potentially leading to controversy. Given the relatively simple nature of these exercise strategies, their minimal risk, and their potential applicability in diverse contexts, a systematic approach to synthesizing information from these studies and estimating effect sizes for variables primarily linked to endothelial function becomes relevant. This approach could contribute to a better understanding of this tool in the preventive context of sedentary behavior-induced endothelial dysfunction.

While searching through major scientific literature databases identifies systematic reviews both with and without meta-analyses addressing the impact of physical exercise on sedentary behavior-induced endothelial dysfunction, these reviews have solely focused on determining the effects of interruption strategies, leaving out the evaluation of exercise-based prior strategies. Furthermore, the only two existing systematic review studies with meta-analyses (101,138) exhibit methodological and results-based disparities and lack an analysis of all variables implicated in endothelial function. Consequently, conducting new studies of this kind that address both exercise strategies, include an examination of hemodynamic determinants of endothelial function, and adhere to standardized methodological recommendations, could enhance the reliability of findings, and improve their applicability across diverse contexts. The contributions and scope of this thesis could be of paramount importance in formulating clinical recommendations or exercise prescription guidelines tailored to individuals experiencing significant exposure to sedentary behavior.



I PARTE II

Pregunta e hipótesis de
investigación
Objetivos de la tesis



4. PREGUNTA E HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN DE LA TESIS.

4.1. Pregunta de investigación general de la tesis.

¿Cuál es el impacto del ejercicio físico en la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas?

4.2. Preguntas de investigación específicas.

4.2.1. Pregunta de investigación del primer artículo de la tesis

¿Son eficaces las estrategias de interrupción del tiempo sentado a través del ejercicio físico en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas?

4.2.2. Preguntas de investigación del segundo artículo de la tesis

- ¿Es el ejercicio aeróbico previo eficaz en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas?
- ¿El ejercicio físico aeróbico previo a la exposición a conducta sedentaria tiene un efecto sobre los parámetros hemodinámicos de frecuencia cardíaca y presión arterial en personas adultas.

4.3. Hipótesis de investigación.

La hipótesis central de esta tesis doctoral postula que el ejercicio físico tiene un impacto preventivo de la disfunción endotelial aguda inducida por la conducta sedentaria en adultos. Para llevar a cabo su comprobación de manera más profunda, se han formulado tres hipótesis específicas que se relacionan con los dos enfoques estratégicos predominantes de ejercicio físico. Estas hipótesis son:

- Las estrategias de interrupción del tiempo sentado a través del ejercicio físico son eficaces en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en una muestra de personas adultas.
- El ejercicio aeróbico previo es eficaz en la prevención del deterioro agudo de la función endotelial provocado por la conducta sedentaria en personas adultas.
- El ejercicio físico aeróbico realizado previo a la conducta sedentaria tiene un impacto significativo en los parámetros hemodinámicos de frecuencia cardíaca y presión arterial en personas adultas observados durante la exposición al sedentarismo.

5. THESIS RESEARCH QUESTION AND HYPOTHESES.

5.1. General thesis research question.

What is the impact of physical exercise on acute endothelial dysfunction caused by sedentary behavior in adults?

5.2. Specific research questions.

5.2.1. *Research question for the first thesis article*

Are interruption strategies of sedentary time through physical exercise efficacious in preventing acute endothelial dysfunction caused by sedentary behavior in adults?

5.2.2. *Research Questions for the second thesis article*

- Is prior aerobic exercise efficacious in preventing acute endothelial dysfunction caused by sedentary behavior in adults?
- Does prior aerobic physical exercise before exposure to sedentary behavior have an impact on hemodynamic parameters such as heart rate and blood pressure in adults?

5.3. Research hypotheses.

The central hypothesis of this doctoral thesis postulates that physical exercise has a preventive impact on acute endothelial dysfunction induced by sedentary behavior in adults. To test this hypothesis specifically, three additional hypotheses have been formulated, relating to the two predominant strategic exercise approaches. These hypotheses are as follows:

- Interrupting sedentary time through physical exercise strategies is efficacious in preventing acute endothelial dysfunction caused by sedentary behavior in adults.
- Prior aerobic exercise is efficacious in preventing acute deterioration of endothelial function caused by sedentary behavior in adults.
- Aerobic physical exercise performed prior to sedentary behavior has a significant impact on hemodynamic parameters such as heart rate and blood pressure in adults observed during sedentary exposure.

6. OBJETIVOS DE LA TESIS.

6.1. Objetivo general de la tesis.

Evaluar el potencial impacto del ejercicio físico en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas.

6.2. Objetivos específicos de la tesis.

6.2.1. Objetivo específico 1. (Primer artículo de la tesis)

Evaluar el cuerpo de conocimiento existente respecto a la posible eficacia de las estrategias de interrupción del tiempo sentado a través del ejercicio físico en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas, mediante un análisis cualitativo y cuantitativo de la vasodilatación mediada por flujo, el shear stress y el flujo sanguíneo.

6.2.2. Objetivo específico 2. (Segundo artículo de la tesis)

Evaluar la evidencia científica existente respecto a la potencial eficacia del ejercicio aeróbico previo en la prevención del deterioro agudo de la función endotelial provocado por la conducta sedentaria en personas adultas, mediante un análisis cualitativo y cuantitativo de la vasodilatación mediada por flujo, el shear stress y el flujo sanguíneo.

6.2.3. *Objetivo específico 3. (Segundo artículo de la tesis)*

Determinar si el ejercicio físico aeróbico previo a la exposición a conducta sedentaria tiene efecto sobre los parámetros hemodinámicos de frecuencia cardíaca y presión arterial en personas adultas.

7. OBJECTIVES.

7.1. General objective of the thesis.

To assess the potential impact of physical exercise in the prevention of acute endothelial dysfunction caused by sedentary behavior in adults.

7.2. Specific objectives of the thesis.

7.2.1. Specific objective 1. (First article)

To assess the current body of knowledge regarding the potential efficacy of strategies to interrupt sedentary time through physical exercise in the prevention of acute endothelial dysfunction caused by sedentary behavior in adults, through a qualitative and quantitative analysis of flow-mediated vasodilation, shear stress, and blood flow.

7.2.2. Specific objective 2. (Second article)

To assess the current scientific evidence regarding the potential efficacy of prior aerobic exercise in preventing the acute impairment of endothelial function caused by sedentary behavior in adults, through a qualitative and quantitative analysis of flow-mediated vasodilation, shear stress, and blood flow.

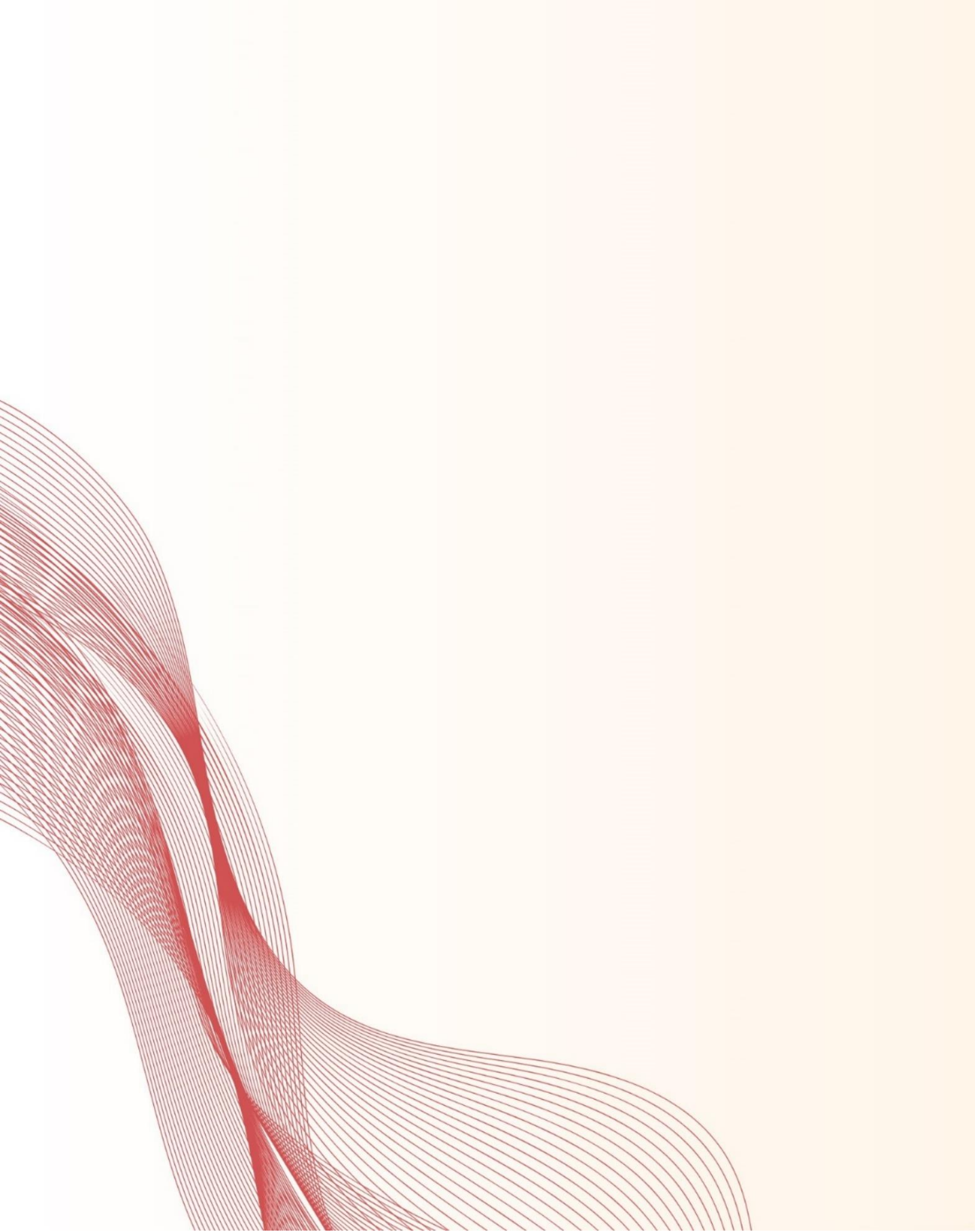
7.2.3. *Specific objective 3. (Second article)*

To determine if aerobic physical exercise prior to exposure to sedentary behavior has an effect on hemodynamic parameters, specifically heart rate and blood pressure, in adults.



I PARTE III

Metodología de la tesis



8. METODOLOGÍA.

Con el fin de abordar los objetivos de esta tesis y comprobar las hipótesis planteadas, se realizaron dos estudios de tipo revisión sistemática y metaanálisis. El primero de ellos, titulado "Impact of prolonged sitting interruption strategies on shear rate, flow-mediated dilation, and blood flow in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized cross-over trials", ha sido publicado en el año 2022 en la revista científica "Journal of Sports Sciences" con el DOI: 10.1080/02640414.2022.2091347 (Anexo 1). El segundo estudio, titulado "Aerobic exercise prior to sedentary behavior on vascular health parameters: A meta-analysis of crossover trials", se encuentra en estado “aceptado con revisiones” a la fecha de depósito de esta tesis en febrero de 2024, en la revista científica "Sports Medicine – Open" (número de manuscrito: SMOA-D-23-00246). A continuación se presenta una descripción detallada de los elementos comunes de la metodología empleada en ambos estudios.

8.1. Diseño.

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis se realizaron siguiendo las directrices de las revisiones Cochrane y las “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines (PRISMA)” (139) (Anexos 2 y 3). En ambos casos se realizó un registro electrónico oficial prospectivo en PROSPERO (International prospective register of systematic reviews). El registro de la primera revisión fue publicado el 27 de agosto de 2020

con referencia: CRD42020197777. El registro de la segunda fue publicado el 5 de febrero de 2023, bajo la referencia: CRD42023393686.

8.2. Identificación y selección de los estudios.

Inicialmente, se llevó a cabo una búsqueda en las principales bases de datos de revisiones sistemáticas y metaanálisis, como Cochrane Plus, Cochrane Library, PROSPERO, ProQuest y Google Scholar. Además, se consultó la literatura gris, incluyendo recursos como TESEO (base de datos oficial española para tesis doctorales), ProQuest Dissertations and Theses Global, OATD (Open Access Theses and Dissertations) y Google. A pesar de identificar varios estudios posiblemente relacionados, solo dos metaanálisis se centraron directamente en evaluar el efecto de la interrupción del sedentarismo sobre la función o disfunción endotelial (101). Estos estudios se utilizaron para comparar sus hallazgos y generar conclusiones. Por su parte, presentaron diferencias con el nuestro, principalmente en el proceso de revisión sistemática, el mayor número de ensayos analizados y la inclusión de otras variables fundamentales en la función vascular, como SR y FS. No se encontraron estudios que persiguieran los mismos objetivos asociados a el efecto del ejercicio previo a la conducta sedentaria en la función o disfunción endotelial.

Posteriormente, se seleccionaron bases de datos para la búsqueda de información relevante. Las bases de datos seleccionadas fueron PubMed, Central (registro central Cochrane de ensayos controlados), Scopus, Web of Science, SPORTDiscus y CINAHL. La búsqueda en

estas bases de datos fue realizada de manera independiente por dos investigadores. Las palabras claves empleadas en la búsqueda para cada estudio se describen a continuación:

- Para el artículo número 1, relacionado al impacto de la interrupción del tiempo sentado en el SR, VMF y BF, se utilizaron los términos búsqueda: sedent*, sitting, "sedentary behaviour", "sitting position", "endothelial function", "endothelial dysfunction", "endothelium".
- Respecto al artículo número 2, que evaluó la eficacia del ejercicio aeróbico previo en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por sedentarismo, se emplearon los términos: "exercise", "physical exercise", "prior exercise", "resistance exercise", "aerobic exercise", "sedent*", "sedentary behavior", "sedentary time", "sitting time", "endothelial function", "endothelial dysfunction", "vascular function", "flow-mediated dilation".

A partir de estas palabras claves se realizaron ajustes en la ecuación de búsqueda según los requerimientos de cada base de datos empleada.

Para el proceso de gestión, se utilizó la herramienta web Rayyan (140) (junto con su aplicación móvil) para facilitar la selección de artículos basada en títulos, resúmenes y texto completo. Esto fue realizado de manera independiente por dos investigadores, y cualquier desacuerdo fue resuelto a través de discusión y consenso con el equipo de investigación. Se consideraron criterios de elegibilidad en la selección de los artículos para cada revisión

sistemática y metaanálisis que compone esta tesis, los cuales exhiben sus principales diferencias en el tipo de intervención involucrada.

Los criterios de elegibilidad de los estudios fueron los siguientes:

- Diseño del estudio: Ensayos clínicos paralelos o cruzados.
- Población: Adultos (mayores de 18 años) expuestos a conducta sedentaria.
- Intervención
 - Artículo 1: Estudios que incluyeran intervenciones (cualquier tipo de ejercicio físico) concebidas para interrumpir el tiempo de sedentarismo.
 - Artículo 2: Estudios primarios que incluyeran intervenciones basadas en ejercicio físico aeróbico previo a una conducta sedentaria, o estudios cuyas intervenciones se centraran en mejorar la función endotelial o revertir el impacto de la conducta sedentaria en la función endotelial.
- Comparador: Estudios primarios que incluyeran un grupo de control como comparador de la intervención. Los participantes de este grupo no realizan ningún tipo de ejercicio previamente o durante un comportamiento sedentario, es decir, estos participantes mantienen una conducta sedentaria ininterrumpida desde el inicio hasta el final de su participación en el estudio.
- Resultados: Estudios que evaluaron el efecto de las intervenciones sobre parámetros vasculares periféricos VMF, SR y FS de grandes arterias. Para el segundo artículo también fueron considerados los parámetros hemodinámicos centrales de FC y PA.

Los criterios de exclusión son descritos a continuación:

- Para la primera revisión sistemática y metaanálisis se determinó excluir a aquellos estudios primarios que utilizaron el ejercicio previo a la conducta sedentaria como intervención para la prevención de la disfunción endotelial aguda.
- Para la segunda revisión sistemática y metaanálisis se excluyeron los estudios que utilizaron estrategias de interrupción del sedentarismo para la prevención de la disfunción endotelial aguda. Es decir, no fueron considerados aquellos que realizaron la intervención estudiada en la primera investigación.
- Por otra parte, fueron excluidos del análisis de ambas investigaciones todos los estudios primarios que incluyeran participantes que estuvieran expuestos a conducta sedentaria de forma permanente y por motivos externos involuntarios (es decir, usuarios de sillas de ruedas, personas postradas en cama, adultos mayores con impedimentos de movilidad y condiciones similares).

8.3.Extracción de datos.

La extracción de datos se realizó en una hoja de cálculo de Microsoft Excel® por dos investigadores independientes y posteriormente un tercer investigador revisó que todos los datos extraídos fueran consistentes. Se extrajo la siguiente información de los estudios seleccionados: (i) nombre del primer autor, (ii) año de publicación, (iii) diseño del estudio, (iv) tamaño de la muestra, (v) características de los participantes (edad, sexo, índice de masa corporal), (vi) técnica para evaluar los parámetros vasculares y hemodinámicos centrales, (vii)

características de la intervención y (viii) medidas de resultado. Además, se extrajo la media y la desviación estándar de la exposición previa y posterior a la conducta sedentaria para las medidas de resultado, es decir, %VMF, SR, FS, FC y PA. Este proceso se realizó tanto para las condiciones de intervención como de control. Estos datos se extrajeron con el propósito de calcular la diferencia de medias o diferencia estandarizada de medias y los intervalos de confianza para el posterior metaanálisis. En aquellos casos donde no se encontraron todos los datos para el análisis cuantitativo, se contactó a los autores de los estudios primarios a través de correo electrónico o ResearchGate® para solicitar los datos faltantes.

8.4. Análisis estadístico.

Para el desarrollo de los metaanálisis que forman parte de esta tesis, se utilizó el software Review Manager (RevMan) 5.4 (141), siguiendo las recomendaciones metodológicas de Elbourne et al. (142). Esto permitió evitar un error de unidad de análisis en la estimación del tamaño del efecto medio, debido al diseño cruzado de los estudios primarios incluidos. Los cálculos de la diferencia de medias, la diferencia de medias estandarizada y el error estándar se llevaron a cabo en una hoja de cálculo de Microsoft Excel®, y luego se ingresaron en RevMan como una variable genérica de varianza inversa. Los estudios que no proporcionaron datos completos y cuyos cálculos no fueron posibles mediante otros medios se excluyeron de los metaanálisis, aunque se mantuvieron en la revisión sistemática. Para la estimación de las diferencias de medias y las diferencias de medias estandarizadas, se utilizó un modelo de efectos aleatorios, con un intervalo de confianza del 95%, y la varianza inversa como método

estadístico. La diferencia de medias se empleó para el análisis de variables que se midieron en la misma escala en los estudios, como VMF, SR, FC y PA. Por otro lado, la diferencia de medias estandarizada se utilizó para evaluar la magnitud del efecto en situaciones donde la escala de medición era diferente, como en el caso de SR_{auc} y FS (ambos analizados en el segundo estudio). Respecto de ello, para interpretar la magnitud del efecto, se consideró un tamaño de efecto de $<0,2$ como trivial, entre $0,2$ y $0,49$ como pequeño, entre $0,50$ y $0,79$ como moderado, y $\geq 0,8$ como grande (142).

Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los resultados mediante el método de eliminación secuencial. Esto implicó evaluar la influencia de cada estudio en los resultados generales del metaanálisis. Asimismo, se evaluó la heterogeneidad estadística utilizando I^2 , donde valores $<25\%$, $25\% - 75\%$ y $>75\%$ indicaron baja, moderada y alta heterogeneidad, respectivamente (143). Para evaluar la presencia de sesgo de publicación, se realizó una inspección visual de gráficos de embudo de los estudios incluidos. Sin embargo, en el metaanálisis de la eficacia del ejercicio previo a la conducta sedentaria, no fue posible realizar dicho análisis debido a la cantidad insuficiente de artículos para realizar esta evaluación.

8.5. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia.

Dado que los estudios incluidos son de tipo ensayos cruzados, se utilizó la última versión de la herramienta RoB 2 (Risk of Bias 2) para ensayos cruzados (144) para evaluar el riesgo de sesgo. Esta herramienta permite evaluar seis tipos de sesgos: (i) derivados del

proceso de aleatorización, (ii) derivados de efectos de período y arrastre, (iii) debido a desviaciones de la intervención prevista, (iv) debido a datos de resultado faltantes, (v) en la medición del resultado y (vi) en la selección del resultado reportado. La evaluación del riesgo de sesgo se presenta en una tabla de resumen para cada artículo, así como el porcentaje de sesgo agrupado para todos los estudios incluidos. Dos investigadores realizaron la evaluación del riesgo de sesgo de forma paralela y las discrepancias se resolvieron mediante consenso tras la discusión.

Para evaluar la calidad de la evidencia y la confianza en la estimación de los efectos, se utilizó el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) (145) junto con el software web GRADEpro GDT (146). Este sistema se basa en tres aspectos que permiten establecer la confianza en el efecto de una intervención. Estos aspectos se refieren a: (i) el diseño del estudio, (ii) factores que disminuyen la confianza y (iii) factores que aumentan la confianza. En función de estos aspectos, la calidad de la evidencia se clasifica como alta, moderada, baja o muy baja, considerando el diseño de los estudios primarios (los estudios aleatorizados se consideran de alta calidad, mientras que los estudios observacionales se consideran de baja calidad). Además, esta categoría de calidad se modifica en presencia de ciertos factores como el riesgo de sesgo, limitaciones del diseño, falta de dirección, heterogeneidad inexplicada, imprecisión de los resultados o probabilidad de sesgo de publicación. En este sentido, la evidencia de alta o moderada calidad refleja confianza en los efectos de la intervención, mientras que la evidencia de baja o muy baja calidad refleja incertidumbre (145). Con el propósito de conocer la calidad de la evidencia relacionada al

impacto de la interrupción del sedentarismo en la disfunción endotelial aguda, se evaluaron tres resultados, dos de los cuales se consideraron críticos (SR y VMF) y uno importante (FS). Así mismo, para determinar la calidad de la evidencia con respecto al ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en parámetros de salud vascular, se evaluaron cinco resultados, tres de los cuales se consideraron críticos (VMF, SR y FS) y dos se consideraron importantes (FC y PA).

9. METHODOLOGY.

To address the objectives of this thesis and verify the hypotheses formulated, two studies of systematic review and meta-analysis were conducted. The first study, titled "Impact of prolonged sitting interruption strategies on shear rate, flow-mediated dilation, and blood flow in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized cross-over trials," was published in 2022 in the scientific journal "Journal of Sports Sciences" with the DOI: 10.1080/02640414.2022.2091347. The second study, titled "Aerobic exercise prior to sedentary behavior on vascular health parameters: A meta-analysis of crossover trials," is currently in the "accepted with revisions" status as of the thesis submission date in February 2024, in the scientific journal "Sports Medicine – Open" (manuscript number: SMOA-D-23-00246). Below is a detailed description of the methodologies employed in both studies.

9.1. Design.

The systematic reviews and meta-analyses were conducted following the Cochrane review guidelines and the "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines" (139) (annexes 3 and 4). In both instances, prospective registration was done on PROSPERO (International prospective register of systematic reviews). The first registration was carried out on August 27, 2020, with the ID CRD42020197777. The second registration was conducted on February 5, 2023, with the registration ID CRD42023393686.

9.2. Identification and Study Selection.

Initially, a search was carried out in main systematic review and meta-analysis databases, such as Cochrane Plus, Cochrane Library, PROSPERO, ProQuest, and Google Scholar. Gray literature was also reviewed, including resources such as TESEO (Official Spanish Database of Doctoral Theses), ProQuest Dissertations and Theses Global, OATD (Open Access Theses and Dissertations), and Google. Despite identifying several potentially relevant studies, only two meta-analyses directly focused on evaluating the effect of interrupting sedentary behavior on endothelial function or dysfunction (101). These studies were used to compare their findings and draw conclusions. In comparison, they exhibited differences from ours, particularly in the systematic review process, the greater number of analyzed trials, and the inclusion of other fundamental variables in vascular function, such as SR and BF. No studies with objectives related to the impact of exercise prior to sedentary behavior on endothelial function or dysfunction were found.

Subsequently, databases were selected to search for relevant information. The selected databases were PubMed, Central (Cochrane central register of controlled trials), Scopus, Web of Science, SPORTDiscus, and CINAHL. The search across these databases was independently carried out by two researchers. The keywords used in the search for each study are described below:

- For the first article related to the impact of interrupting sedentary time on SR, FMD, and BF, the following search terms were utilized: sedent*, sitting, "sedentary

behavior", "sitting position", "endothelial function", "endothelial dysfunction", "endothelium".

- Regarding the second article, which assessed the efficacy of prior aerobic exercise in preventing acute endothelial dysfunction induced by sedentary behavior, the following terms were utilized: "exercise", "physical exercise", "prior exercise", "resistance exercise", "aerobic exercise", "sedent*", "sedentary behavior", "sedentary time", "sitting time", "endothelial function", "endothelial dysfunction", "vascular function", "flow-mediated dilation".

Using these keywords, adjustments were made to the search equation according to the requirements of each employed database.

For the management process, the web tool Rayyan (140) was utilized (along with its mobile application) to facilitate article selection based on titles, abstracts, and full text. This was carried out independently by two researchers, and any discrepancies were resolved through discussion and consensus with the research team. Eligibility criteria were considered in the selection of articles for each systematic review and meta-analysis that constitutes this thesis, which exhibit their main differences in the type of intervention involved.

The eligibility criteria for the studies were as follows:

- Study Design: Parallel or crossover clinical trials.
- Population: Adults (above 18 years old) exposed to sedentary behavior.
- Intervention:

- Study 1: Primary studies that included interventions (any type of physical exercise) designed to interrupt sedentary time.
- Study 2: Primary studies that included interventions based on prior aerobic physical exercise before a sedentary behavior, or studies focusing on improving endothelial function or reversing the impact of sedentary behavior on endothelial function.
- Comparator: Primary studies that included a control group as a comparator for the intervention. Participants in this group did not engage in any type of exercise prior to or during a sedentary behavior; in other words, these participants maintained uninterrupted sedentary behavior from the beginning to the end of their participation in the study.
- Outcomes: Studies assessed the effect of interventions on peripheral vascular parameters such as FMD, SR, and BF of large arteries. For the second article, central hemodynamic parameters of HR and BP were also considered.

The exclusion criteria are described as follows:

- For the first systematic review and meta-analysis, primary studies that used prior exercise before sedentary behavior as an intervention for preventing acute endothelial dysfunction were determined to be excluded.
- For the second systematic review and meta-analysis, studies that employed interruption strategies for sedentary behavior to prevent acute endothelial dysfunction

were excluded. In other words, those studies that conducted the intervention examined in the first investigation were not considered.

- Moreover, all primary studies including participants permanently exposed to sedentary behavior due to involuntary external reasons (e.g., wheelchair users, bedridden individuals, older adults with mobility impairments, and similar conditions) were excluded from the analysis in both investigations.

9.3. Data Extraction.

Data extraction was carried out in a Microsoft Excel® spreadsheet by two independent researchers, and subsequently, a third researcher reviewed all extracted data for consistency. The following information was extracted from the selected studies: (i) first author's name, (ii) year of publication, (iii) study design, (iv) sample size, (v) participant characteristics (age, gender, body mass index), (vi) technique for assessing vascular and central hemodynamic parameters, (vii) intervention characteristics, and (viii) outcome measures. Additionally, the mean and standard deviation of the pre- and post-sedentary behavior exposure for outcome measures (%VMF, SR, BF, HR, and BP) were extracted. This process was performed for both intervention and control conditions. These data were extracted to calculate the mean difference or standardized mean difference and confidence intervals for subsequent meta-analysis. In cases where not all data were available for quantitative analysis, authors of primary studies were contacted via email or ResearchGate® to request missing data.

9.4. Statistical Analysis.

For conducting the meta-analyses included in this thesis, the Review Manager (RevMan) 5.4 software (141) was employed, following the methodological recommendations of Elbourne et al. (142) to avoid a unit-of-analysis error in estimating the mean effect size due to the cross-over design of the included primary studies. Mean difference, standardized mean difference, and standard error calculations were performed in a Microsoft Excel® spreadsheet, and then entered RevMan as a generic inverse variance variable. Studies that did not provide complete data and for which calculations were not possible through other means were excluded from the meta-analyses, while still being retained in the systematic review. For estimating mean differences and standardized mean differences, a random-effects model was utilized, with a 95% confidence interval and inverse variance as the statistical method. Mean difference was applied for analyzing variables measured on the same scale across studies, such as VMF, SR, HR, and BP. On the other hand, standardized mean difference was used to assess the effect magnitude in situations where the measurement scale was different, such as in the case of SR_{auc} and BF (both analyzed in the second study). Regarding effect size interpretation, effect sizes were considered trivial for <0.2 , small for 0.2 to 0.49, moderate for 0.50 to 0.79, and large for ≥ 0.8 (142).

Sensitivity analyses were conducted to assess result robustness through the method of sequential elimination. This involved evaluating each study's influence on the overall meta-analysis results. Additionally, statistical heterogeneity was assessed using I^2 , where values $<25\%$, $25\% - 75\%$, and $>75\%$ indicated low, moderate, and high heterogeneity, respectively

(143). To examine publication bias, a visual inspection of funnel plots for included studies was performed. However, in the meta-analysis of the efficacy of exercise prior to sedentary behavior, this analysis could not be conducted due to the insufficient number of articles available for evaluation.

9.5. Assessment of risk of bias and quality of evidence.

Since the included studies were crossover trials, the latest version of the RoB 2 (Risk of Bias 2) tool for crossover trials (144) was employed to evaluate the risk of bias. This tool allows the assessment of six types of biases: (i) arising from the randomization process, (ii) arising from period and carryover effects, (iii) due to deviations from the intended intervention, (iv) due to missing outcome data, (v) in outcome measurement, and (vi) in selection of the reported outcome. The evaluation of bias risk is presented in a summary table for each article, along with the percentage of overall bias across all included studies. Two independent researchers conducted the bias risk assessment concurrently, and any discrepancies were resolved through consensus discussions.

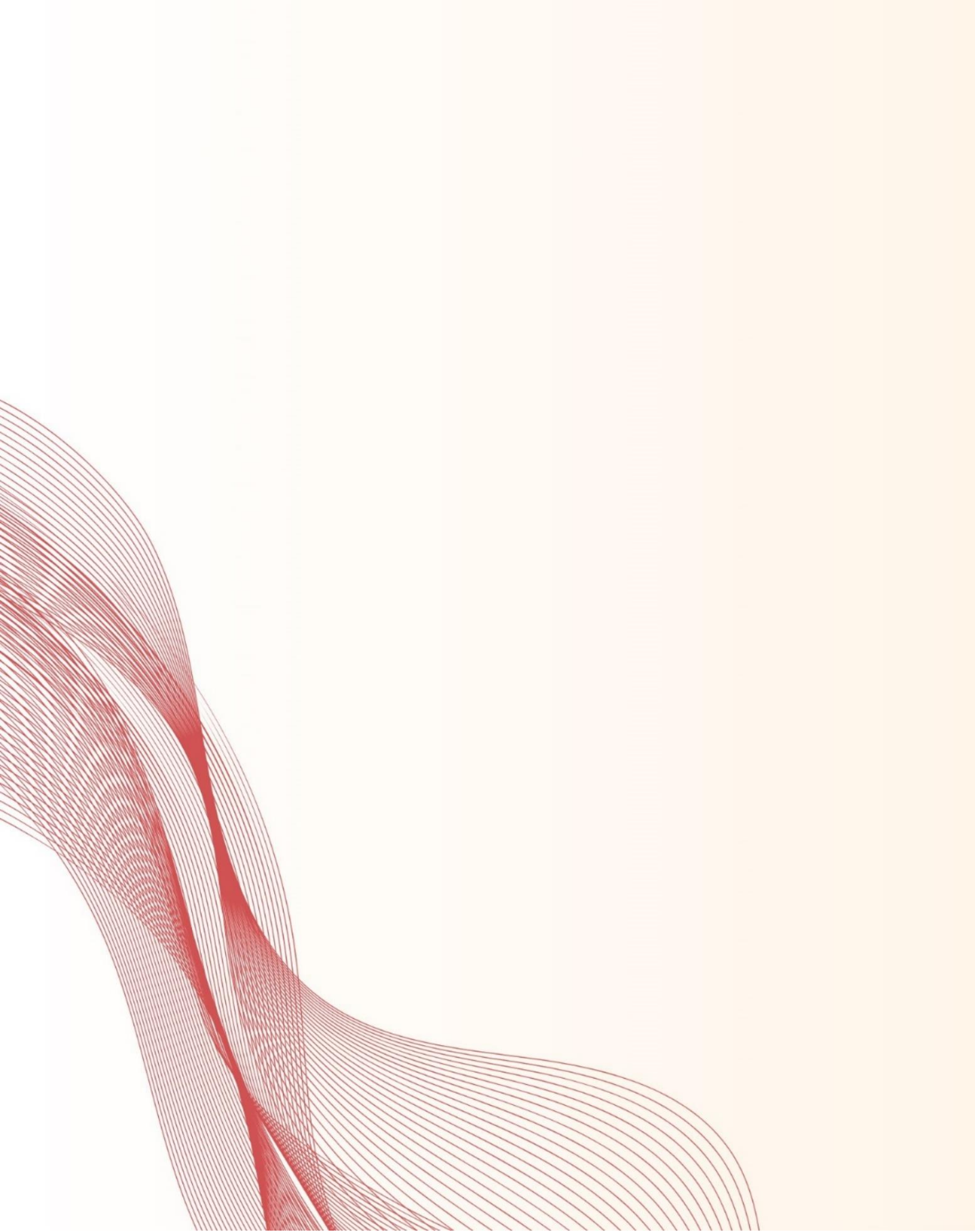
To assess the quality of evidence and the confidence in effect estimation, the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) system (145) was utilized along with the GRADEpro GDT web software (146). This system is based on three aspects that contribute to establishing confidence in the effect of an intervention. These aspects relate to: (i) study design, (ii) factors that decrease confidence, and (iii) factors that increase confidence. Based on these aspects, the quality of evidence is classified as high, moderate,

low, or very low, considering the design of the primary studies (randomized studies are considered high quality, while observational studies are considered low quality). Moreover, this quality classification is adjusted in the presence of certain factors such as risk of bias, design limitations, lack of direction, unexplained heterogeneity, imprecision of results, or potential for publication bias. In this context, evidence of high or moderate quality reflects confidence in the effects of the intervention, while evidence of low or very low quality indicates uncertainty (145). To ascertain the quality of evidence regarding the impact of interrupting sedentary behavior on acute endothelial dysfunction, three outcomes were evaluated, including two critical outcomes (SR and FMD) and one important outcome (BF). Similarly, to determine the quality of evidence regarding the effect of aerobic exercise preceding sedentary behavior on vascular health parameters, five outcomes were evaluated, with three critical outcomes (FMD, SR, and BF) and two important outcomes (HR and BP).



I PARTE IV

Resultados
Discusión



10. RESULTADOS.

10.3. Resultados del Primer Artículo.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la primera revisión sistemática y metaanálisis desarrollada para esta tesis, respecto al impacto de las estrategias de interrupción del sedentarismo en el SR, VMF y FS.

10.3.1. *Búsqueda de literatura y características de los estudios*

El proceso de búsqueda de literatura permitió identificar un total de 2337 artículos (Figura 6). Estos registros se obtuvieron de diversas fuentes, siendo la Web of Science la que aportó 749 registros, EMBASE 519 registros, Scopus 517 registros, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados 236 registros, MEDLINE 117 registros, CINAHL 105 registros y SPORTDiscus 94 registros. Además, se identificaron 11 registros adicionales a través de la literatura gris y contactos con coautores y colegas. Después de eliminar los duplicados, se contó con un total de 1150 registros, los cuales fueron sometidos a una revisión de títulos y resúmenes para determinar su elegibilidad. Tras este proceso, se seleccionaron 32 artículos para una revisión más detallada. Finalmente, 9 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en el análisis cualitativo. Para realizar el metaanálisis, se contó con datos de 9 artículos para el análisis del SR, 9 artículos para el análisis de la VMF y 6 artículos para el análisis del FS.

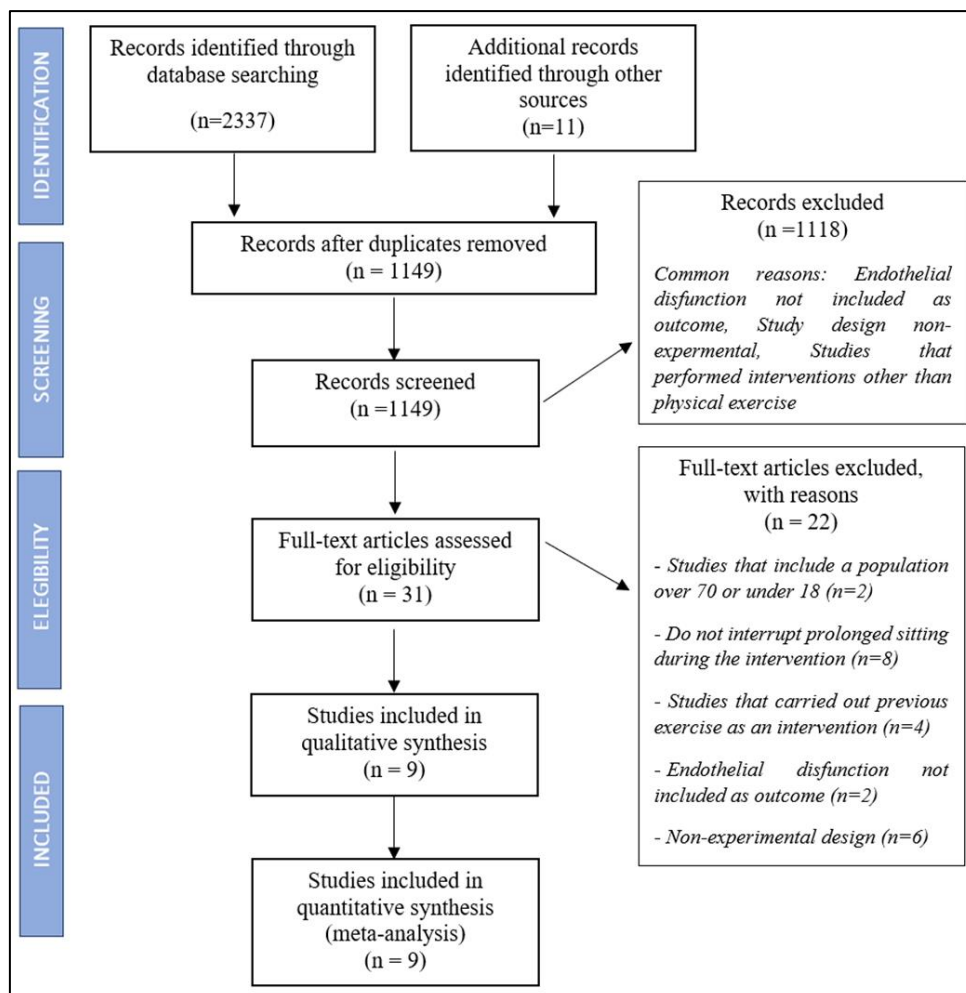


Figura 6. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de estudios

Las características de los estudios incluidos en esta revisión se encuentran detalladas en la tabla 5. Todos los estudios seleccionados para esta revisión fueron ensayos cruzados aleatorizados. De los nueve estudios primarios incluidos, siete de ellos involucraron muestras de adultos sanos (19,97,98,100,113,121,123), mientras que los dos restantes (99,122) se enfocaron en participantes con sobrepeso u obesidad. Un total de 121 hombres y mujeres de

18 a 69 años participaron en estos estudios, y los tamaños de muestra de los estudios variaron de 10 (100) a 19 individuos (99).

10.3.2. Intervenciones de interrupción del tiempo sedentario

Los estudios utilizaron estrategias de intervención basadas en ejercicios de intensidad ligera o moderada, tales como caminar en una cinta rodante (19,97,123), subir escaleras (98), ejercicios de resistencia con el peso corporal (99), estar de pie (122), pedalear en un escritorio (122), ejercicios calisténicos (113) y movimiento repetitivo del pie (*del inglés: findgeting*) (100). Estos estudios aplicaron la interrupción del tiempo sentado de manera intermitente cada 5, 20, 30, 60, 90, 120, 150 minutos, dependiendo del protocolo utilizado. Otros estudios realizaron una sola forma de interrupción (121). El tiempo prolongado de sedentarismo al que se sometieron los participantes fue entre 30 minutos (121) y 6 horas (123). La descripción de las intervenciones se encuentra en la tabla 5.

Tabla 5. *Características de los estudios incluidos. Artículo 1*

Study	Study design	Sample Size	Age	Gender	Study population	Assessment of endothelial dysfunction variables	Outcome measures	Intervention details	Control trial
Peddie et al. (2021)	Randomized cross-over trial	18	23.5±5	Men (82%)	Healthy adults	Popliteal artery	SR, FMD, BF	6 h of sitting interrupted by 2 min of walking on a treadmill (5 km·h ⁻¹ , 10% incline) every 30 min.	6 h of uninterrupted sitting (Sitting trial)
Cho et al (2020)	Randomized cross-over trial	12	23.5± 2.9	Men (58%)	Healthy adults	Popliteal artery (SR and BF) Brachial artery (FMD)	SR, FMD, BF	4 h of sitting interrupted by 5 min of stair climbing every hour (interrupted trial)	4 h of uninterrupted sitting (sitting trial)
Carter et al (2019)	Randomized cross-over trial	15	35.8 ±10.2	Men (67%)	Healthy desk workers	Superficial femoral artery	SR, FMD, BF	4 h of sitting + 2 min light intensity treadmill walking breaks every 30 min or 4 h of sitting + 8 min light intensity treadmill walking breaks every 120 min	4 h of uninterrupted sitting (Sitting trial)
Tremblay et al (2019)	Randomized cross-over trial	11	23±2	Men (82%)	Healthy adults	Superficial femoral artery	SR, FMD	Cross-legged seated position for 30 minutes	Flat-footed seated position for 30 minutes
Climie et al (2018)	Randomized cross-over trial	19	57±12	Men (58%)	Overweight /obese adults	Brachial and superficial femoral artery	SR, FMD, BF	5 h of sitting interrupted every 30 min for 3 min of simple resistance activities (SRA). The SRA were body weight-resistance exercises performed in a standing posture, including half squats, calf raises, and single knee raises with gluteal contractions.	Participants sat uninterrupted for 5 h, only rising from the chair to void.
Kruse et al (2017)	Randomized cross-over trial	13	38±3	Men (77%)	Overweight /obese adults	Popliteal artery	SR, FMD, BF	4 h of sitting interrupted with four	4 h of uninterrupted sitting

Carter et al. (2016)	Randomized cross-over trial	10	27.3±8.1	Men (60%)	Healthy adults	Brachial artery	SR, FMD	10-min bouts of standing or 4 h of sitting interrupted with four 10-min bouts of light-intensity desk pedaling. 1 h 26 min of sitting interrupted by series of calisthenics every 20 min	1 h 26 min of uninterrupted sitting
Morishima et al. (2016)	Randomized cross-over trial	11	26±1	Men (64%)	Healthy adults	Popliteal artery	SR, FMD, BF	In prolonged sitting for a period of 3 h one leg was subjected to intermittent fidgeting (fidgeting leg, 1 min on/4 min off). For the intermittent fidgeting intervention, subjects tapped the heel and bounced the knee at their own natural cadence (Intervention leg)	3 h of uninterrupted sitting. One leg remained still throughout the sitting period (control leg)
Thosar et al. (2014)	Randomized cross-over trial	12	24.2±4.2	Men (100%)	Healthy adults	Superficial femoral artery	SR, FMD	3 h of sitting with walking breaks on a treadmill for 5 min at 2 mph to 30 min, 1 h 30 min, and 2 h 30 min during the sitting interval	Subjects were seated on a firmly cushioned chair for 3 h without moving their lower extremities

10.3.3. Efecto de la interrupción del sedentarismo prolongado

10.3.3.1. Efecto de la interrupción del sedentarismo prolongado en el SR

De los 9 estudios que informaron el impacto de la interrupción del sedentarismo prolongado en SR, 4 mostraron un aumento al final de la intervención. Estos, utilizaron estrategias de interrupción como caminar en una cinta rodante (123), subir escaleras (98), ejercicios de resistencia con el peso corporal (99) y movimiento repetitivo del pie (100). Los otros 5 estudios (19,113,121–123) no reportaron diferencias significativas en SR al comparar las estrategias de interrupción del sedentarismo prolongado con la condición de permanecer sentado sin interrupciones. Aquellas intervenciones que utilizaron ejercicio moderado (98,99) mostraron una mayor mejora en SR que aquellas que utilizaron ejercicio ligero (100,123).

Los resultados del metaanálisis (Figura 7) muestran que la interrupción del sedentarismo prolongado produce un aumento en el SR en comparación con la condición control de permanecer sentado sin interrupciones (MD: 7,58 s⁻¹; IC del 95%: 3,00 a 12,17; p<0,001). La heterogeneidad estimada de los estudios para este análisis fue alta (I²: 83%).

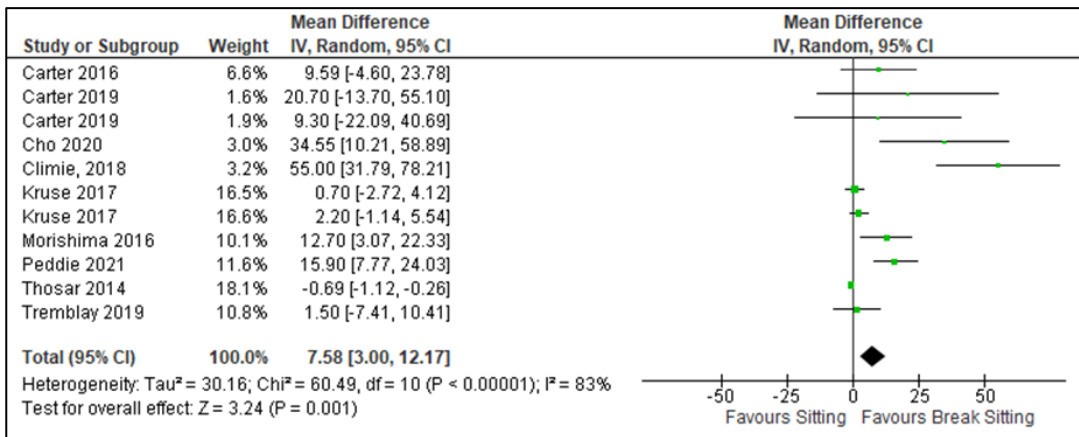


Figura 7. Forest Plot que representa el efecto de la interrupción del sedentarismo en el SR, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido.

10.3.3.2. Efecto de la interrupción del sedentarismo prolongado en la VMF

Todos los artículos incluidos en este estudio evaluaron el efecto de la interrupción del sedentarismo prolongado en la VMF. De estos, 4 mostraron efectos favorables respecto a la interrupción del sedentarismo. Estos estudios utilizaron estrategias de interrupción como subir escaleras (98), ejercicios de resistencia con el peso corporal (99), movimiento repetitivo del pie (100) y caminar en una cinta rodante (97). Los otros 5 estudios (19,113,121–123) no reportaron diferencias significativas en VMF al comparar las estrategias de interrupción del sedentarismo prolongado con la condición de permanecer sentado sin interrupciones. Aquellas intervenciones que utilizaron ejercicio ligero (97,100) mostraron una mejora más alta en la VMF que aquellas que utilizaron ejercicio moderado (98,99).

Los resultados del metaanálisis (Figura 8) muestran que la interrupción del sedentarismo prolongado produce un aumento en la VMF en comparación con la condición control de permanecer sentado sin interrupciones (MD: 1,74%; IC del 95%: 0,55 a 2,93; $p < 0,01$). La heterogeneidad estimada de los estudios para este análisis fue categorizada como alta (I^2 : 86%).

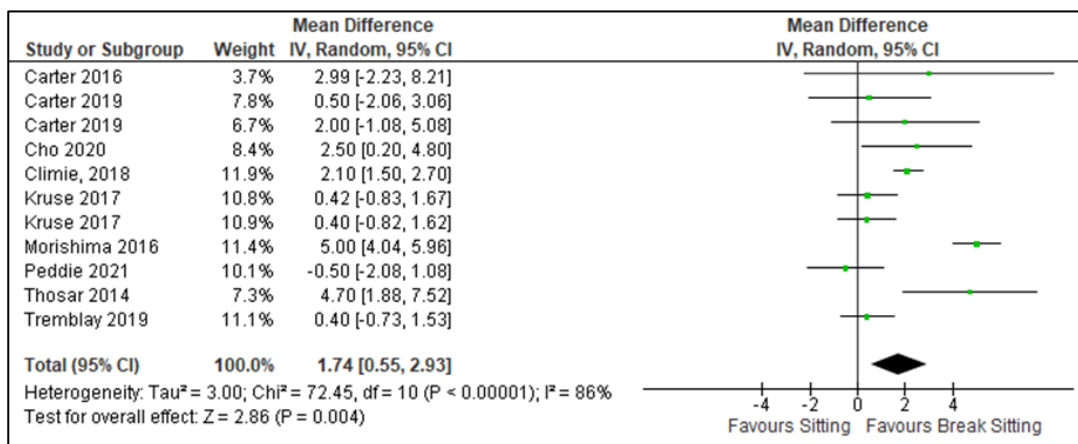


Figura 8. Forest Plot que representa el efecto de la interrupción del sedentarismo en la VMF, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido.

10.3.3.3. Efecto de la interrupción del sedentarismo prolongado en el FS

Un total de 6 estudios evaluaron el efecto de la interrupción del sedentarismo prolongado en el cambio del FS. De estos, 5 mostraron efectos favorables respecto a la interrupción del sedentarismo. Las intervenciones realizadas en estos estudios fueron: subir escaleras (98), ejercicios de resistencia con el peso corporal (99), movimiento repetitivo del pie (100) y caminar en una cinta rodante (19,123). El estudio de Kruse et al. (122) fue el único

que no encontró diferencias significativas en el FS al comparar las estrategias de interrupción del sedentarismo prolongado con la condición de permanecer sentado sin interrupciones. Aquellas intervenciones que utilizaron ejercicio moderado (98,99) mostraron una mayor mejora en FS que aquellas que utilizaron ejercicio ligero (19,100,123).

Los resultados del metaanálisis (Figura 9) muestran que la interrupción del sedentarismo prolongado produce un aumento en FS en comparación con la condición de control de permanecer sentado sin interrupciones (MD: 27,84 ml/min; IC del 95%: 12,42 a 43,27; $p < 0,001$). La heterogeneidad estimada de los estudios fue alta (I^2 : 85%).

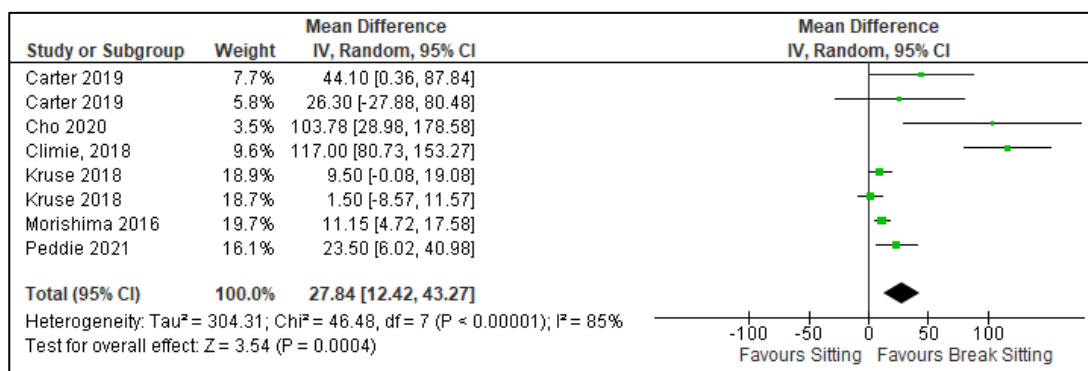


Figura 9. Forest Plot que representa el efecto de la interrupción del sedentarismo en el FS, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido.

10.3.4. Riesgo de sesgo y calidad de la evidencia

10.3.4.1. Riesgo de sesgo

Se muestra un resumen del riesgo de sesgo para cada estudio primario del metaanálisis en la figura 10. El mayor riesgo de sesgo en los estudios primarios incluidos en este metaanálisis se deriva de dos fuentes principales: sesgo debido al efecto del período y arrastre y sesgo en la medición del resultado. Estas presentaron un porcentaje mayor al 50% de "algunas preocupaciones" en el riesgo de sesgo. Otra fuente menor de sesgo se encontró en las

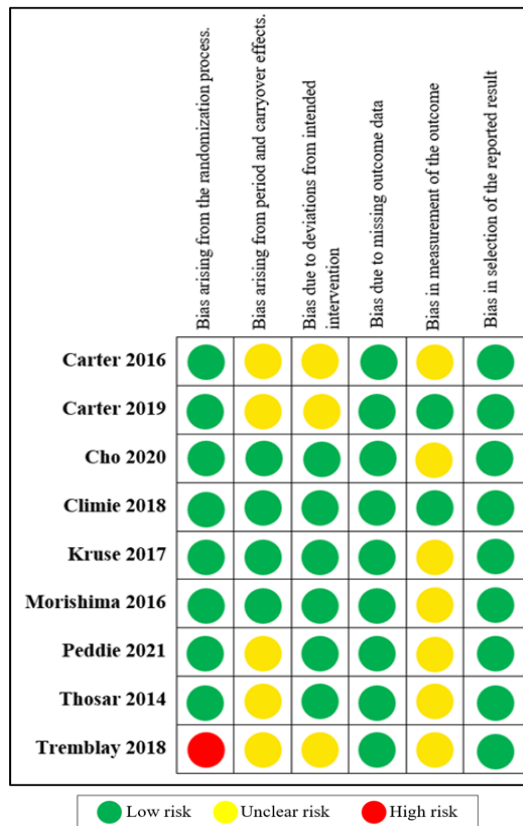


Figura 10. Resumen del riesgo de sesgo para cada estudio primario.

desviaciones de la intervención prevista. El gráfico del riesgo de sesgo se muestra en la figura 11.

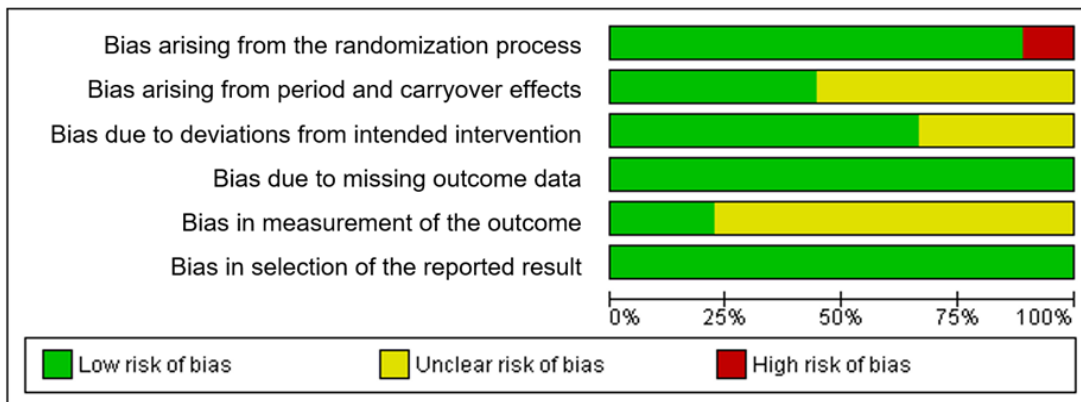


Figura 11. Gráfico de riesgo de sesgo: Evaluaciones de los autores de la revisión sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos.

10.3.4.2. Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia para los tres resultados estudiados (SR, VMF y FS) se clasificó como moderada. Esto, debido a la presencia de algunas preocupaciones por el riesgo de sesgo (es decir, sesgo debido al efecto del período y arrastre, sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista, sesgo en la medición del resultado) y el riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización (un estudio (121) mostró un alto riesgo de sesgo en este dominio). Otros factores, como la imprecisión de los resultados debido a la presencia de intervalos de confianza amplios, también influyeron en la clasificación de calidad de la evidencia. El análisis mostró alta heterogeneidad estadística y una baja probabilidad de sesgo de publicación (Tabla 6).

Tabla 6. Evaluación de calidad de la evidencia. Artículo 1

Certainty assessment							Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	inconsistency	Indirectness of evidence	Imprecision	Other considerations		
SR								
9	Randomized trial	Not serious	Serious ^{a,b}	Not serious	Serious	none	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
FMD								
9	Randomized trial	Not serious	Serious ^{a,b}	Not serious	Serious	none	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
BF								
6	Randomized trial	Not serious	Serious ^{a,b}	Not serious	Serious	none	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT

SR: Shear rate; **FMD:** Flow mediated dilation; **BF:** Blood flow.

a. Wide variation in point estimates.
b. Substantial statistical heterogeneity has been found for this outcome.

10.4. Resultados del Segundo Artículo.

A continuación se expresan los resultados obtenidos en la segunda revisión sistemática y metaanálisis desarrollada para esta tesis, respecto al ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria y su efecto en los parámetros de salud vascular.

10.4.1. Búsqueda de literatura y características de los estudios

La búsqueda sistemática de literatura identificó 1910 registros. El diagrama de flujo se muestra en la figura 12. De estos registros, 743 se obtuvieron a través de Web of Science, 547 a través de Scopus, 247 a través del Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, 152 a través de SPORTDiscus y 108 artículos se recuperaron de PubMed. Después de eliminar duplicados y realizar el proceso de selección, se incluyeron 12 artículos en el análisis cualitativo. En cuanto a los parámetros de función vascular, cuatro estudios informaron resultados del ejercicio aeróbico previo sobre la VMF (116,117,126,127), cuatro sobre SR (116,117,126,127) y dos sobre FS (116,119). En cuanto a los parámetros hemodinámicos centrales, seis estudios informaron resultados sobre la FC (115,118,137,147–149) y diez estudios sobre la PA (115–118,120,126,137,147–149).

Para el análisis cuantitativo, se incluyeron siete artículos. Cuatro artículos proporcionaron datos para las variables de función vascular, de los cuales, tres contribuyeron con datos sobre los efectos en la VMF (116,117,126) y SR (116,117,126), y dos estudios sobre el FS (116,119). Para los parámetros hemodinámicos, se utilizaron datos de seis artículos, de

los cuales, tres estudios examinaron los efectos sobre la FC (115,118,148) y cinco estudios sobre la PA (115–117,126,148). Todos ellos presentaron un diseño de ensayo controlado cruzado aleatorizado, con tamaños de muestra que van desde 10 (119,126,149) hasta 67

individuos (137). El número total de sujetos que participaron en los estudios fue de 237, con un 64% de hombres y edades que oscilaron entre 19 y 77 años.

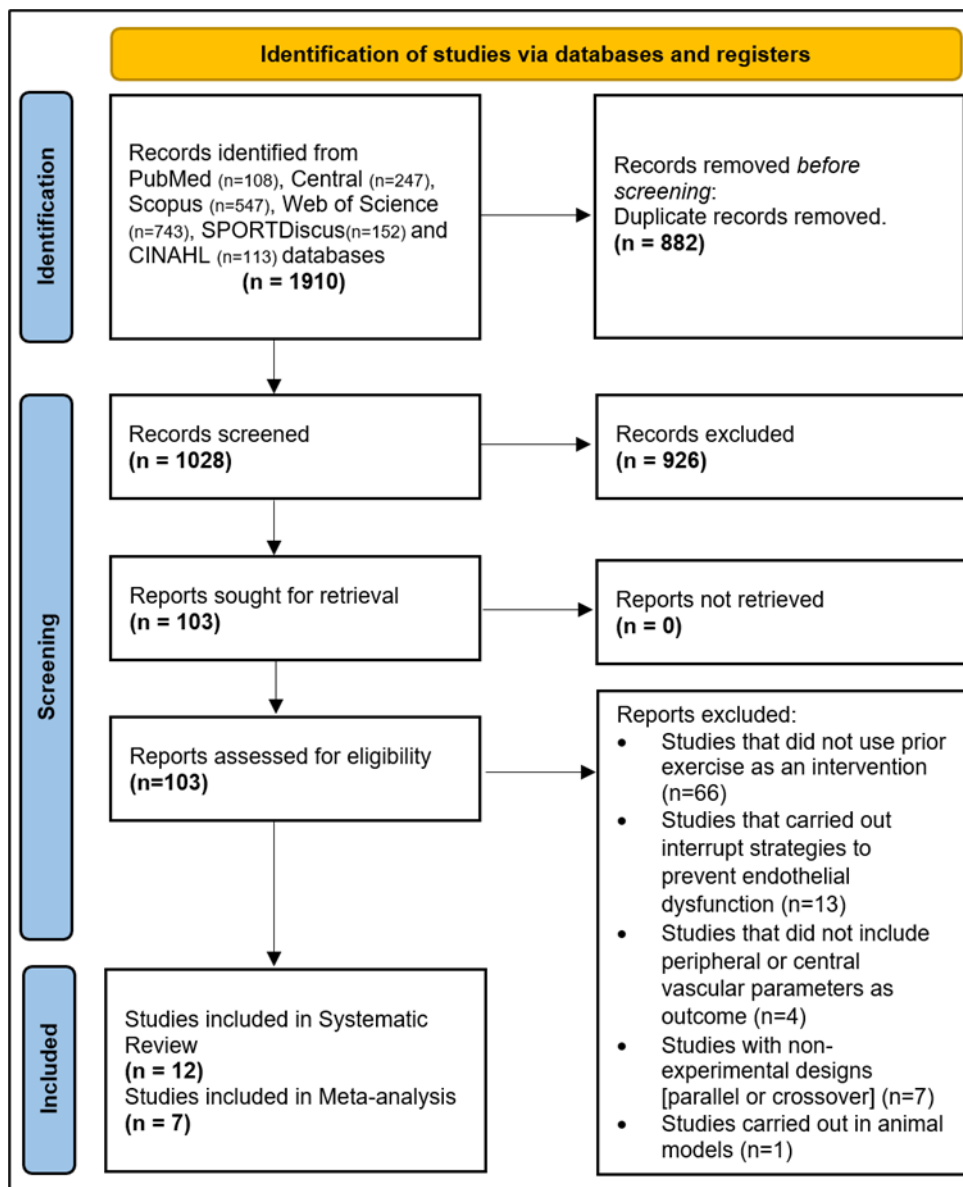


Figura 12. Diagrama de flujo PRISMA de selección de los estudios.

10.4.2. Intervenciones de ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria

Los estudios utilizaron estrategias de intervención experimental basadas en ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria a través de distintas modalidades como: pedalear en un cicloergómetro a intensidad ligera (118), estrategias de intensidad moderada como caminar en una cinta rodante (115,117,137,147) o realizar ciclismo (116,126,148,149), y estrategias de alta intensidad practicadas en modalidad interválica (119,120,126,127). Estas intervenciones constaron de la aplicación de ejercicio previo con una duración entre 10 (115) y 45 minutos (116–118). Las características de los estudios incluidos y los detalles de las intervenciones se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos. Artículo 2

Study	Study design	Sample Size	Gender	Age (± SD)	IMC (kg/m ²)	Assessment of Vascular Function parameters	Assessment hemodynamic parameters	Intervention details	Effect on Vascular Function parameters	Effect on hemodynamic parameters
Weston et al 2022	Randomized cross-over trial	10	6 women 4 men	22.7 ± 3.5	23.3 ± 2.1	Assessed with high-resolution ultrasonography on the brachial artery, which allowed the calculation of %FMD and SR.	N/E	Participants completed 4 different interventions in a random order. (1) Remain seated and at rest throughout the intervention period [Control Trial], (2) 30 min of cycling at 60% VO2max [moderate intensity], (3) 30 min of high intensity interval exercise at 75% intervals VO2max [HIE1] and, (4) 30 min of high intensity interval exercise at 90% VO2max [HIE2]. After the interventions, the participants remained at rest for 3 hours.	FMD_{1h} (first hour): positive effect of HIE1 and HIE2 compared to control trial. FMD_{3h} (third hour): no effect of any intervention compared to control trial. SR_{AUC} : no effect of any intervention compared to control trial at 1h or 3h	BP : no effect of any intervention compared to control trial 1h or 3h
Fecchio et al 2020	Randomized cross-over trial	30	6 women 24 men	42 ± 11	30.1 ± 5.1	N/E	BP was assessed with an auscultatory technique in the dominant arm and a mercury sphygmomanometer. Electrocardiography was used for HR.	The participants underwent four experimental sessions, being two exercise and two control sessions performed in a randomized order. Experimental sessions were divided in two blocks: test and retest. (1) During the intervention period, the participants followed the specific protocol for each session. In exercise sessions, they exercised for 45 min on a cycle ergometer at 50% of VO2 peak and, (2) in the control sessions, they	N/E	HR : HR increases with exercise compared to control trial at 1h of sedentary behavior. BP : positive effect of exercise compared to control trial at 1h of sedentary behavior.

									stayed seated on the cycle ergometer for 45 min without pedaling. After the interventions, the patients remained seated for 55 min.		
Freire et al 2019	Randomized cross-over trial	25	15 women 10 men	24.4 ± 3.8	26.1 ± 3.4	N/E	BP was assessed with an oscillometry device.		Participants underwent 3 different 10-hour experimental interventions in random order. (1) 10 hours of sedentary behavior [prolonged sitting], (2) Exercise prior to sedentary behavior [8.3h], characterized by a single session of Low-Volume High-Intensity Interval Exercise [LV-HIIE] 75 minutes after the breakfast (5 min of warm-up at 4 km/h, 10 × 1 min at 100% of peak treadmill velocity with 1 minute of passive recovery, and 2 min of cooldown at 4 km/h) and, (3) 10 hours of interrupted sitting time with 5 minute walks at habitual gait speed every 20 minutes reaching 10,000 steps [<i>This intervention has not been considered in the analysis</i>].	N/E	BP: no effect of LV-HIIE compared to control trial (10 hour of sedentary behavior) at any time.
Perdomo et al 2019	Randomized cross-over trial	15	13 women 2 men	45.4 ± 8.9	26.4 ± 4.2	N/E	Central vascular parameters at rest, BP and HR were measured together with an automatic blood pressure monitor. During the intervention, HR was measured with a continuous chest pulsometer.		Participants underwent three acute experimental sessions. (1) a 10-min exercise bout, (2) a 30-min exercise bout [Both exercise interventions consisted of walking on a treadmill at 70-75% of age-predicted maximum heart rate. Subsequently, the participants remained in the supine position for 1 hour] and (3) A control session characterized by 30 minutes of being in a sitting position	N/E	HR: HR increases with exercise compared to control trial at 1h of sedentary behavior. BP: positive effect of exercise trials compared to control trial at 1h of sedentary behavior.

Garten et al 2019	Randomized cross-over trial	10	10 men	24 ± 1	26 ± 1	Assessed with Doppler ultrasonography over the common femoral artery in order to measure changes in BF.	N/E	Participants completed 2 counterbalanced experimental interventions performed on separate days involving (1) a sitting only session and (2) a sitting session with a high-intensity interval aerobic exercise [HIE] session performed immediately before. The HIE bout lasted for 28 minutes and consisted of 4 bouts of 4 minutes of cycling exercise performed at a workload corresponding with 85% to 95% HR peak followed by 3 minutes of cycling performed at a workload corresponding to 50% HRpeak.	BF: positive effect of HIE compared to sitting session trial. <i>Regarding the Peak change in Leg blood flow.</i> No effect on resting BF	N/E
Wheeler et al 2019 (A)	Randomized cross-over trial	67	35 women 32 men	67 ± 7	31.2 ± 4.1	N/E	Resting blood pressure and heart rate were measured by an automatic oscillometric device.	Participants completed 3 laboratory trial conditions in a random order. (1) uninterrupted sitting [8 hours, control], (2) exercise prior to sitting: sitting [1 hour], then moderate-intensity treadmill walking for 30 minutes followed by uninterrupted sitting [6.5 hours] and (3) exercise + breaks: sitting [1 hour], then moderate-intensity treadmill walking for 30 minutes followed by sitting [6.5 hours] interrupted every 30 minutes with 3 minutes of light-intensity treadmill walking [This intervention has not been considered in the analysis].	HR: increases with exercise prior to sitting compared to control trial. BP: positive effect of exercise prior to sitting compared to control trial.	N/E
Wheeler et al 2019 (B)	Randomized cross-over trial	12	2 women 10 men	70 ± 7	30.4 ± 4.3	N/E	Resting BP and heart rate were measured by an	Participants completed 3 laboratory trial conditions in a random order. (1)	HR: increases with exercise prior to	

						automatic oscillometric device.	uninterrupted sitting [8 hours, control], (2) exercise prior to sitting: sitting [1 hour], then moderate-intensity treadmill walking for 30 minutes followed by uninterrupted sitting [6.5 hours] and (3) exercise + breaks: sitting [1 hour], then moderate-intensity treadmill walking for 30 minutes followed by sitting [6.5 hours] interrupted every 30 minutes with 3 minutes of light-intensity treadmill walking [This intervention has not been considered in the analysis].				sitting to compared control trial. BP: no effect of exercise prior to sitting compared to control trial.
Tucker et al 2017	Randomized cross-over trial	13	13 men	27 ± 1	25.6 ± 1.1	Assessed with high-resolution ultrasonography on the brachial artery, which allowed the calculation of %FMD and SR.	N/E	Participants underwent three randomized conditions. (1) four 4-min intervals at 85-95% of maximum heart rate separated by 3 min of active recovery [HIE 4×4], (2) 16 1-min intervals at 85-95% of maximum heart rate separated by 1 min of active recovery [HIE 16×1], and (3) sedentary control. After the interventions, the patients remained sedentary for up to 18h (the interventions and first assessment were performed between 1:00 p.m. and 2:00 p.m. The second assessment was performed in the morning).	FMD: positive effect of both exercise interventions compared to the control trial after sedentary behavior. SR_{AUC}: positive effect of HIE 4×4 compared to control trial after sedentary behavior.	N/E	
Ballard et al 2017	Randomized cross-over trial	11	11 men	21.2 ± 1.9	24.7 ± 1.0	Assessed with high-resolution ultrasonography on superficial femoral artery, which allowed the calculation	BP was assessed in brachial artery using an automated blood pressure monitor.	Participants completed two 3 h sitting trials that were preceded by (1) 45 min of either quiet rest or a (2) 45 min single bout of continuous treadmill exercise [65%	FMD: positive effect of exercise prior to sedentary behavior	BP: no effect of exercise prior to sedentary behavior compared to control trial.	

10.4.3. Efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en los parámetros de función vascular

10.4.3.1. Efecto del ejercicio aeróbico previo en la VMF

Todos los artículos que evaluaron el efecto del ejercicio aeróbico previo en la VMF mostraron que fue capaz de atenuar el efecto de la conducta sedentaria prolongada. Este hecho fue representado tanto en los casos en que se midió la VMF en una arteria del miembro superior (arteria braquial (126,127)) como en una arteria del miembro inferior (arteria femoral superficial (117) o arteria poplítea (116)). Los dos estudios que utilizaron ejercicio aeróbico previo de moderada intensidad durante 45 minutos, como caminar en una cinta rodante (117) o ciclismo (116), evaluaron la VMF en una arteria del miembro inferior y mostraron un efecto favorable hasta la tercera hora de exposición a la conducta sedentaria en comparación con la condición de control (conducta sedentaria ininterrumpida sin ejercicio aeróbico previo). Los otros dos estudios que utilizaron ejercicio aeróbico de alta intensidad en intervalos como intervención previa, evaluaron la VMF en una arteria del miembro superior. De estos estudios, uno mostró un efecto favorable después de la exposición a la conducta sedentaria (127), mientras que el otro mostró este efecto solo después de 1 hora de conducta sedentaria (126).

Los resultados del análisis cuantitativo (Figura 13) mostraron que el ejercicio aeróbico realizado previo a la conducta sedentaria prolongada tiene un efecto favorable en la función endotelial, representado por una VMF significativamente mayor en comparación con la condición de control, tanto en la primera hora (MD: 1,51%; IC del 95%: 0,57 a 2,45; $p < 0,01$;

figura 13.a) como en la tercera hora después de la exposición prolongada a conducta sedentaria (MD: 1,36%; IC del 95%: 0,56 a 2,16; $p < 0,001$; figura 13.b). El análisis mostró homogeneidad estadística para el efecto en la primera hora (I^2 : 0%) y heterogeneidad moderada para las tres horas (I^2 : 49%).

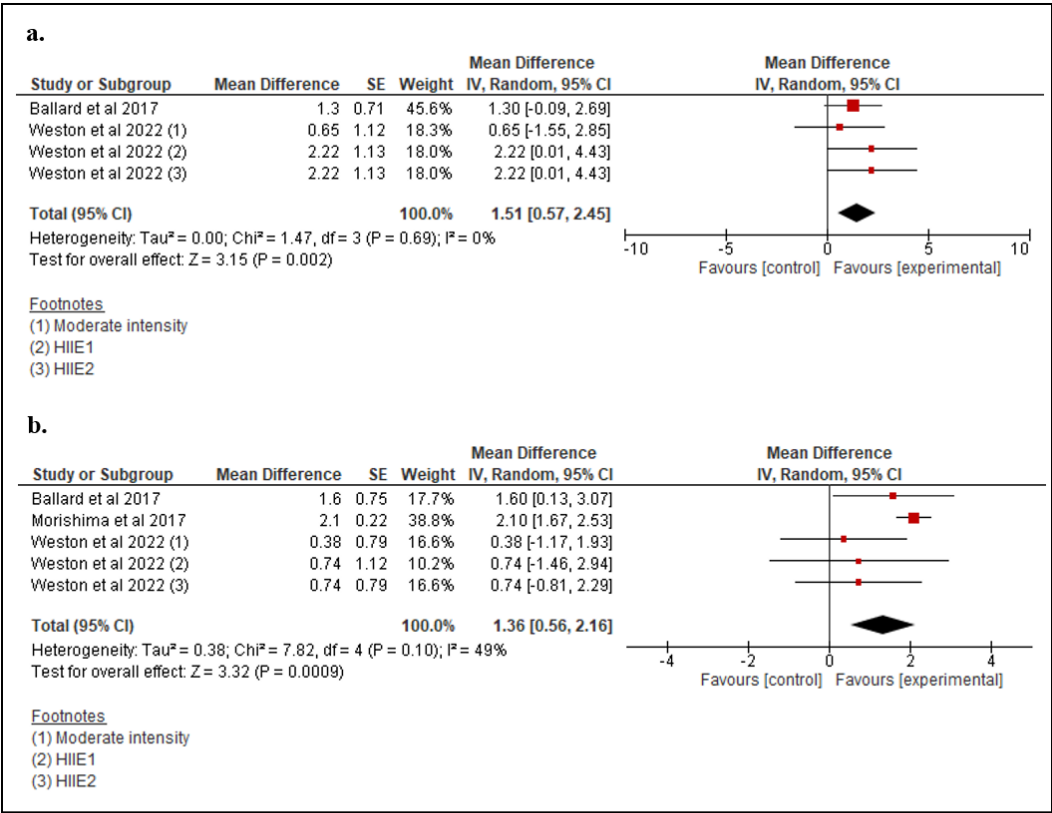


Figura 13.a. Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en la VMF a la primera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido; **13.b.** Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en la VMF a la tercera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido.

HIIE1: 30 minutos de ejercicio interválico de alta intensidad al 75% del VO_{2max} ; HIIE2: 30 minutos de ejercicio interválico de alta intensidad al 90% del VO_{2max} .

10.4.3.2. *Efecto del ejercicio aeróbico previo en el SR*

Respecto a los cuatro estudios que analizaron el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria sobre el SR, tres de ellos informaron un efecto positivo y el otro no mostró efecto. Los dos estudios que midieron el SR en una arteria de la pierna utilizaron 45 minutos de ejercicio previo a intensidad moderada (cinta rodante (117) y ciclismo (116)). Estos estudios reportaron un efecto positivo en el SR promedio en reposo en comparación con la condición de control. A su vez, el estudio realizado por Morishima et al., (116) también encontró que el ejercicio previo tuvo un efecto protector en la respuesta hiperémica (SR_{auc}). Los estudios que midieron la SR en una arteria del brazo utilizaron ejercicio aeróbico previo de alta intensidad. Uno de ellos informó un efecto positivo en SR_{auc} (127), mientras que el otro no mostró efecto (126). Estos estudios no midieron el SR promedio en reposo.

Los hallazgos del metaanálisis revelaron un efecto positivo en el SR cuando se realizó ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria (Figura 14), representado por un mayor SR en comparación con la condición de control, tanto en la primera hora (MD: $7,70 s^{-1}$; IC del 95%: 0,79 a 14,61; $p < 0,05$; figura 14.a) como en la tercera hora de exposición prolongada a conducta sedentaria (MD: $5,21 s^{-1}$; IC del 95%: 1,77 a 8,43; $p < 0,01$; figura 14.b). La heterogeneidad estadística en el efecto observado durante la primera hora fue moderada (I^2 : 36%), mientras que para las tres horas siguientes a la exposición, hubo homogeneidad estadística (I^2 : 0%). Respecto al análisis de SR_{auc} , se observó un efecto favorable pequeño pero significativo del ejercicio previo hacia el final de la primera hora de conducta sedentaria (SMD: 0,36; IC del 95%: 0,05 a 0,66; $p < 0,05$; figura 14.c) y un efecto no significativo hacia

el final de la tercera hora (SMD: 0,62; IC del 95%: 0,01 a 1,24; $p = 0,05$; figura 14.d), en comparación con la condición de control. La heterogeneidad en el efecto observado durante a primera hora fue moderada (I^2 : 33%).

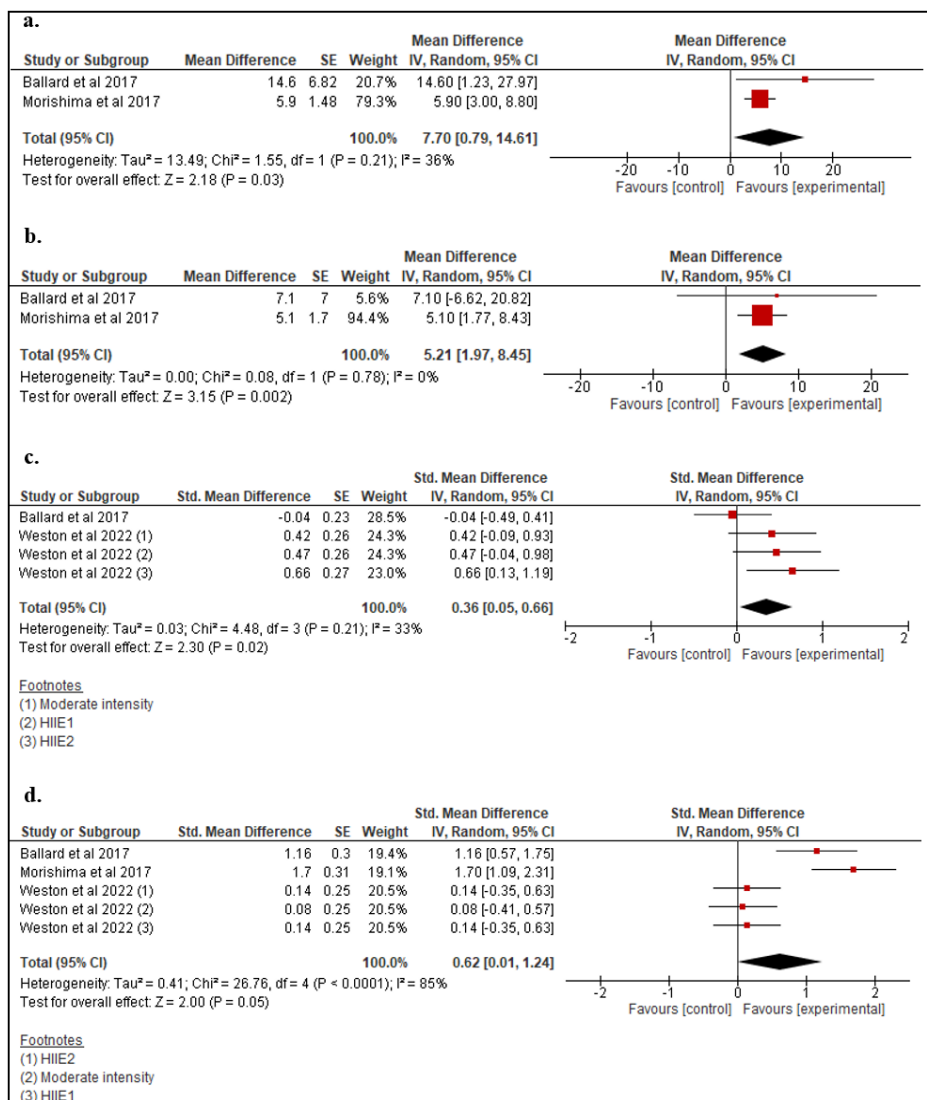


Figura 14.a. Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en el SR a la primera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido; **14.b.** Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en el SR a la tercera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido. **14.c.** Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en el SR_{anc} a la primera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido; **14.d.** Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en el SR_{anc} a la tercera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido.

10.4.3.3. Efecto del ejercicio aeróbico previo en el FS

Ninguno de los dos estudios que analizaron el efecto del ejercicio aeróbico previo sobre el FS durante la conducta sedentaria mostró un efecto significativo en comparación con la condición de control (conducta sedentaria ininterrumpida sin ejercicio aeróbico previo). Ambos estudios midieron el FS en una arteria de la pierna, uno de ellos en la arteria femoral superficial (119) y el otro en la arteria poplítea (116). Sin embargo, utilizaron diferentes intensidades para las intervenciones de ejercicio previo.

Los resultados del metaanálisis del FS (Figura 15) mostraron un pequeño efecto significativo favorable al ejercicio aeróbico previo, hacia el final de las tres horas de conducta sedentaria, en comparación con la condición de control (SMD: 0,40; IC del 95%: 0,07 a 0,72; $p < 0,05$). No se encontró heterogeneidad en el efecto observado (I^2 : 0%). El análisis del efecto del ejercicio aeróbico previo sobre el FS solo pudo realizarse para las tres horas de conducta sedentaria, considerando los datos disponibles en los estudios incluidos.

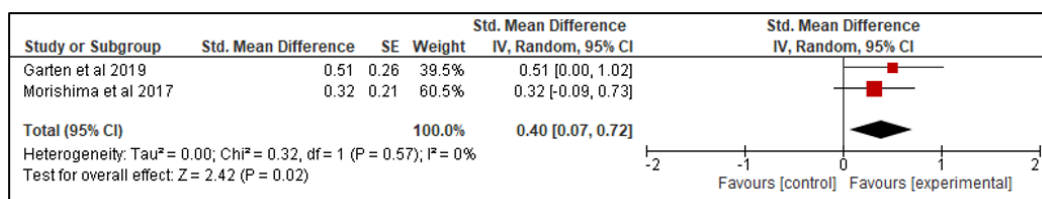


Figura 15. Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en el FS a la tercera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido.

10.4.4. Efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en los parámetros hemodinámicos

10.4.4.1. Efecto del ejercicio aeróbico previo en la FC

Cinco de los seis estudios que evaluaron el efecto del ejercicio aeróbico previo sobre la FC durante la conducta sedentaria reportaron un aumento en la FC (115,118,137,147,149), mientras que un estudio no mostró cambios (148). Todos ellos evaluaron el efecto después de 1 hora de conducta sedentaria.

Los resultados del análisis cuantitativo (Figura 16) mostraron que el ejercicio aeróbico realizado previo a la conducta sedentaria produce un aumento en la FC hacia el final de la primera hora, en comparación con la condición de control (MD: 4,38 latidos por minuto; IC del 95%: 2,78 a 5,98; $p < 0,0001$). La heterogeneidad para este análisis fue moderada (I^2 : 68%). Para este análisis del efecto del ejercicio aeróbico previo sobre la FC, solo fue posible registrar evaluaciones durante la primera hora después de la exposición a la conducta sedentaria, en base a los datos disponibles de los estudios incluidos.

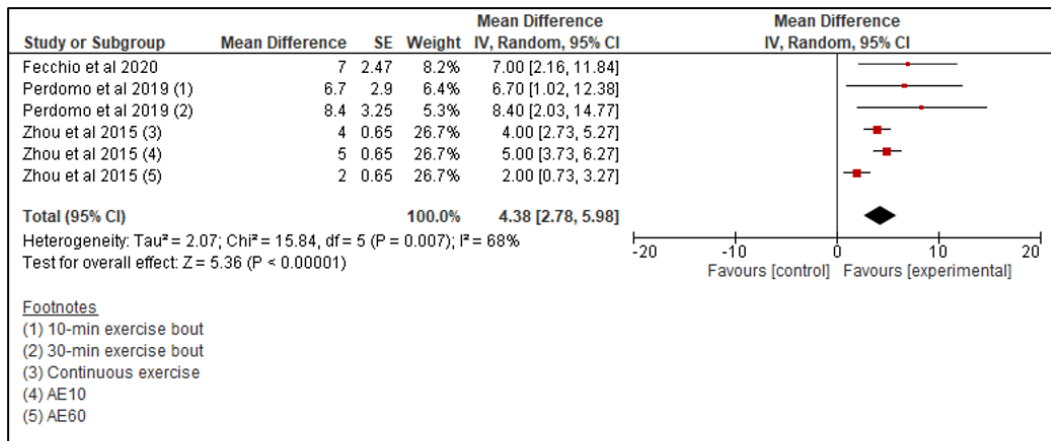


Figura 16. Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en la FC a la primera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido

AE10: 3×10-minutos de pedaleo y 10-minutos de intervalo; AE60: 3×10-minutos de pedaleo y 60-minutos de intervalo.

10.4.4.2. Efecto del ejercicio aeróbico previo en la PA

En cuanto a los estudios que evaluaron el efecto del ejercicio aeróbico previo sobre la PA después de la exposición a la conducta sedentaria, tres de ellos mostraron una reducción en la presión arterial media (115,118,137), y siete no mostraron efecto (116,117,120,126,147–149). El análisis de la PA consideró la presión arterial media obtenida en los estudios incluidos durante la intervención experimental (ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria prolongada) y la condición de control (conducta sedentaria prolongada sin ejercicio aeróbico previo).

Los resultados cuantitativos (Figura 17) mostraron que el ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria conduce a una reducción en la presión arterial media, tanto en la primera hora (MD: -1,94 mmHg; IC del 95%: -2,77 a -1,11; $p < 0,0001$; figura 17.a) como en la tercera

hora de conducta sedentaria prolongada (MD: -1,90 mmHg; IC del 95%: -3,27 a -0,53; $p < 0,01$; figura 17.b). El análisis no mostró heterogeneidad en ambos puntos de tiempo evaluados ($I^2 = 0\%$).

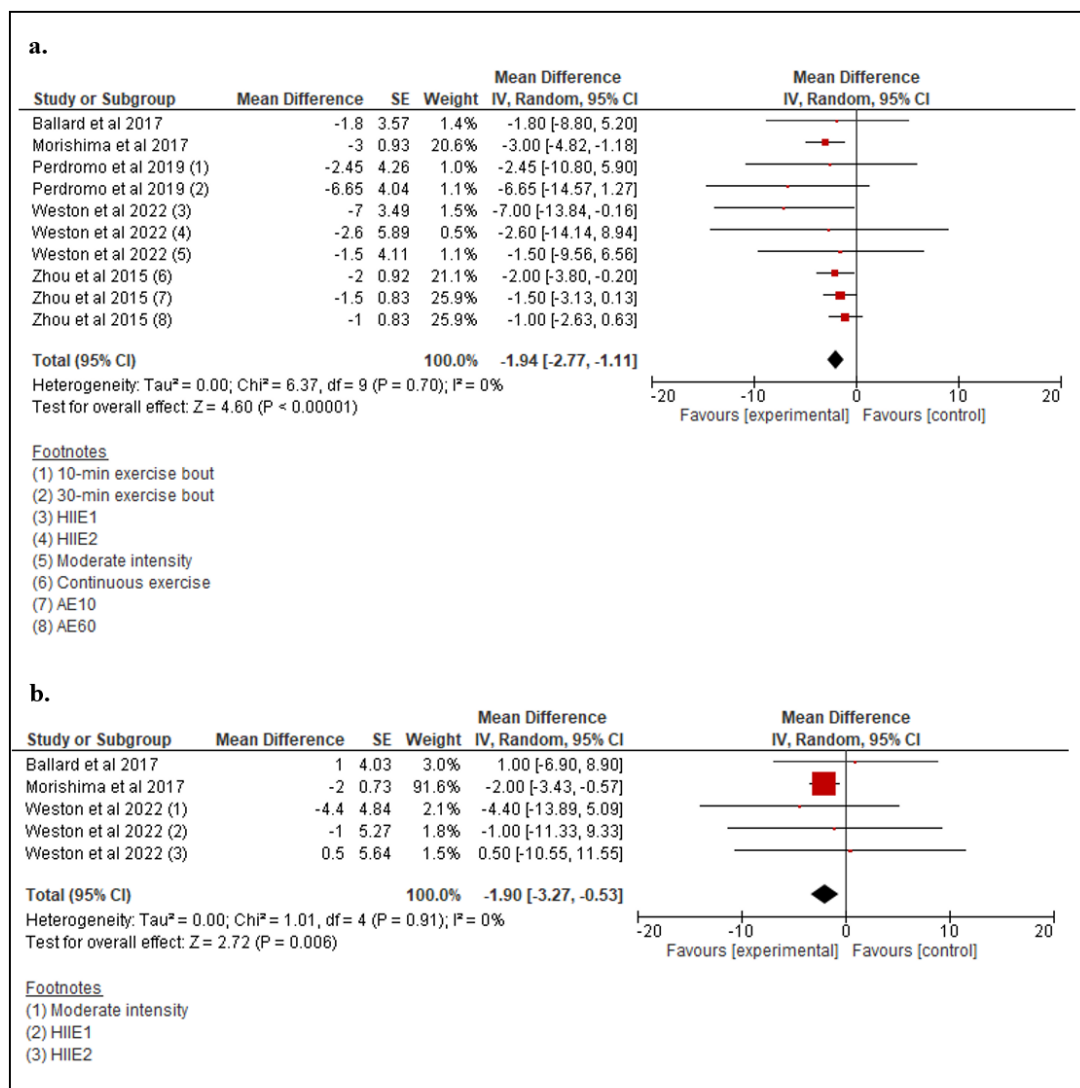


Figura 17.a. Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en la PA a la primera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido; **17.b.** Forest plot que representa el efecto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria en la PA a la tercera hora, comparado con la condición control de sedentarismo ininterrumpido.

10.4.5. Análisis de Sensibilidad.

Se realizó un análisis de sensibilidad utilizando el método de eliminación secuencial para todos los resultados estudiados. Para la VMF y el SR, se observó que los resultados mantuvieron su significancia estadística incluso después de la eliminación secuencial de artículos del metaanálisis. En cuanto al FS, se encontró que la significancia estadística se modificó, pero dado el bajo riesgo de sesgo presente en los artículos, no se consideró apropiado eliminar ninguno de ellos del análisis (128). En lo que respecta a las variables hemodinámicas centrales, se observó que todas mantuvieron su significancia estadística a favor del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria, a pesar de eliminar secuencialmente cada artículo incluido en el metaanálisis.

10.4.6. Riesgo de sesgo y calidad de la evidencia

10.4.6.1. Riesgo de sesgo

Se presenta un resumen del riesgo de sesgo para cada estudio incluido en la figura 18. El alto riesgo de sesgo en los estudios primarios incluidos en este metaanálisis se originó en dos fuentes principales: sesgo en la medición del resultado (20%) y sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista (20%). La presencia de "algunas preocupaciones" en el riesgo de sesgo se deriva principalmente de dos fuentes: sesgo derivado del proceso de aleatorización (50%) y sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista (50%). Con

menos frecuencia, se presentó el sesgo de efectos de período y arrastre (35%). El gráfico de riesgo de sesgo se muestra en la figura 19.

	Bias arising from the randomization process.	Bias arising from period and carryover effects.	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing outcome data	Bias in measurement of the outcome	Bias in selection of the reported result
Ballard et al 2017	+	+	+	+	+	+
Fecchio et al 2020	?	-	+	?	+	+
Freire et al 2019	+	+	?	+	+	+
Garten et al 2019	?	+	?	+	-	+
Morishima et al 2017	+	+	+	+	+	+
Perdomo et al 2019	-	?	+	+	+	+
Tucker et al 2017	+	?	-	+	?	+
Weston et al 2022	+	+	?	+	?	+
Wheeler et al 2019 (A)	?	+	?	+	+	+
Wheeler et al 2019 (B)	?	+	?	+	+	+
Younger et al 2015	?	?	-	-	-	+
Zhou et al 2015	?	?	?	+	+	+

 Low risk
  Unclear risk
  High risk

Figura 18. Resumen del riesgo de sesgo para cada estudio primario

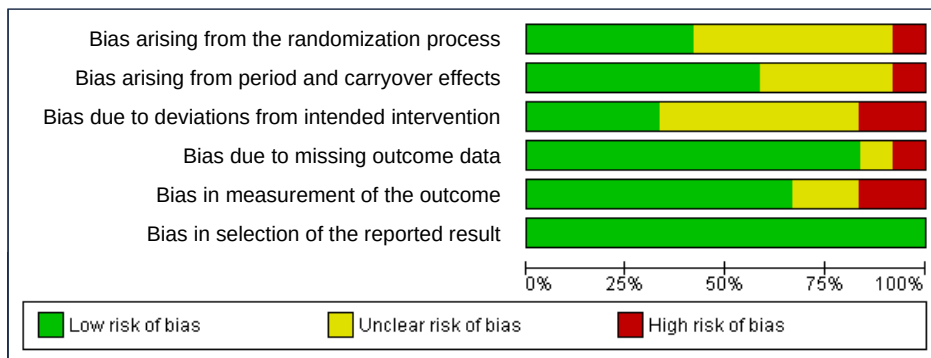


Figura 19. Gráfico de riesgo de sesgo: Evaluaciones de los autores de la revisión sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos

10.4.6.2. Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se clasificó como moderada para las medidas de resultado, excepto para SR, donde se encontró una calidad baja. Inicialmente, se asumió una alta calidad de evidencia para todos los resultados evaluados; sin embargo, se redujo debido a la inconsistencia causada por una amplia variación de estimaciones puntuales (discrepancia o variabilidad en los resultados obtenidos de diferentes estudios) y una heterogeneidad sustancial. Otras razones para reducir la evidencia incluyeron la presencia de evidencia indirecta (ausencia de una correspondencia directa entre los datos de los estudios disponibles y la pregunta de investigación) y sospecha de sesgo de publicación (tendencia a publicar predominantemente resultados positivos o significativos, mientras que los resultados negativos o no significativos se publican con menos frecuencia o permanecen sin publicar). La tabla 8 resume el proceso de evaluación de la calidad.

Tabla 8. Evaluación de calidad de la evidencia. Artículo 2

Certainty assessment							Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	inconsistency	Indirectness of evidence	Imprecision	Other considerations		
FMD								
4	Randomized trial	Not serious	Not serious	Serious ^a	Not serious	none	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
SR								
4	Randomized trial	Not serious	Serious ^{b,c}	Serious ^a	Not serious	none	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
BF								
2	Randomized trial	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Publication bias strongly suspected ^d	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
HR								
6	Randomized trial	Not serious	Serious ^c	Not serious	Not serious	none	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
BP								
10	Randomized trial	Not serious	Serious ^b	Not serious	Not serious	none	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT

FMD: Flow mediated dilation; SR: Shear rate; BF: Blood flow; HR: Heart rate; BP: Blood pressure.

a. The study by Tucker et al (2017) performs a different CS intervention than the other three studies that have evaluated this outcome.

b. Wide variation in point estimates.

c. Substantial statistical heterogeneity has been found for this outcome.

d. A limited number of articles have assessed this outcome. Possible existence of time bias.

11. RESULTS.

11.1. Results of the First Article.

The results of the first systematic review and meta-analysis conducted for this thesis regarding the impact of sedentary interruption strategies on SR, VMF, and FS are presented below.

11.1.1. Literature search and study characteristics

The literature search process identified a total of 2337 articles (Figure 6). These records were obtained from various sources, with 749 records from Web of Science, 519 from EMBASE, 517 from Scopus, 236 from the Cochrane Central Register of Controlled Trials, 117 from MEDLINE, 105 from CINAHL, and 94 from SPORTDiscus. Additionally, 11 additional records were identified through grey literature and contacts with co-authors and colleagues. After removing duplicates, a total of 1150 records remained, which underwent a review of titles and abstracts to determine eligibility. Following this process, 32 articles were selected for a more detailed review. Ultimately, 9 studies met the inclusion criteria and were included in the qualitative analysis. For the meta-analysis, data from 9 articles were available for SR analysis, 9 articles for VMF analysis, and 6 articles for FS analysis.

The study characteristics included in this review are detailed in table 5. All selected studies for this review were randomized crossover trials. Out of the nine primary studies included, seven of them involved samples of healthy adults (19,97,98,100,113,121,123), while the

remaining two (99,122) focused on participants with overweight or obesity. A total of 121 men and women aged 18 to 69 participated in these studies, with sample sizes ranging from 10 (100) to 19 individuals (99).

11.1.2. Sedentary time interruption strategies

The studies employed intervention strategies based on light or moderate-intensity exercises, such as treadmill walking (19,97,123), stair climbing (98), bodyweight resistance exercises (99), standing (122), pedaling at a desk (122), calisthenics (113), and repetitive foot movement (referred to as "fidgeting") (100). These studies applied intermittent interruptions to sedentary time every 5, 20, 30, 60, 90, 120, or 150 minutes, depending on the utilized protocol. Other studies utilized a single interruption pattern (121). The prolonged sedentary time to which participants were exposed ranged from 30 minutes (121) to 6 hours (123). The description of the interventions is presented in table 5.

11.1.3. Effect of interruption of prolonged sedentary time

11.1.3.1. Effect of prolonged sedentary time interruption on SR

Out of the 9 studies reporting the impact of prolonged sedentary time interruption on SR, 4 demonstrated an increase at the end of the intervention. These studies employed interruption strategies such as treadmill walking (123), stair climbing (98), bodyweight resistance exercises (99), and repetitive foot movement (100). The remaining 5 studies (19,113,121–123) did not

report significant differences in SR when comparing prolonged sedentary time interruption strategies to the condition of uninterrupted sitting. Interventions utilizing moderate-intensity exercise (98,99) exhibited greater improvements in SR than those using light-intensity exercise (100,123).

The meta-analysis results (Figure 7) reveal that prolonged sedentary time interruption leads to an increase in SR compared to the control condition of uninterrupted sitting (MD: 7.58 s⁻¹; 95% CI: 3.00 to 12.17; p=0.001). The estimated heterogeneity of the studies for this analysis was high (I²: 83%).

11.1.3.2. Effect of prolonged sedentary time interruption on FMD

All the articles included in this study assessed the effect of prolonged sedentary time interruption on FMD. Among these, 4 demonstrated favorable effects regarding sedentary time interruption. These studies employed interruption strategies like stair climbing (98), bodyweight resistance exercises (99), repetitive foot movement (100), and treadmill walking (97). The remaining 5 studies (19,113,121–123) did not report significant differences in FMD when comparing prolonged sedentary time interruption strategies to the condition of uninterrupted sitting. Interventions utilizing light-intensity exercise (97,100) exhibited greater improvements in FMD than those using moderate-intensity exercise (98,99).

The meta-analysis results (Figure 8) reveal that prolonged sedentary time interruption leads to an increase in FMD compared to the control condition of uninterrupted sitting (MD:

1.74%; 95% CI: 0.55 to 2.93; $p < 0.01$). The estimated heterogeneity of the studies for this analysis was categorized as high (I^2 : 86%).

11.1.3.3. Effect of prolonged sedentary time interruption on BF

A total of 6 studies assessed the effect of prolonged sedentary time interruption on changes in BF. Among these, 5 demonstrated favorable effects regarding sedentary time interruption. The interventions employed in these studies included stair climbing (98), bodyweight resistance exercises (99), repetitive foot movement (100), and treadmill walking (19,123). The study by Kruse et al. (122) was the only one that did not find significant differences in BF when comparing prolonged sedentary time interruption strategies to the condition of uninterrupted sitting. Interventions utilizing moderate-intensity exercise (98,99) exhibited greater improvements in BF than those using light-intensity exercise (19,100,123).

The meta-analysis results (Figure 9) indicate that prolonged sedentary time interruption leads to an increase in BF compared to the control condition of uninterrupted sitting (MD: 27.84 ml/min; IC del 95%: 12.42 a 43.27; $p < 0.001$). The estimated heterogeneity of the studies was high (I^2 : 85%).

11.1.4. Risk of bias and quality of evidence

11.1.4.1. Risk of bias

A summary of the risk of bias for each primary study in the meta-analysis is presented in figure 10. The major sources of bias risk in the primary studies included in this meta-analysis arise from two main areas: bias due to period and carry-over effects, and bias in outcome measurement. These exhibited a percentage greater than 50% of "some concerns" in the risk of bias. Another minor source of bias was found in deviations from intended intervention. The risk of bias plot is shown in figure 11.

11.1.4.2. Quality of Evidence

The quality of evidence for the three studied outcomes (SR, FMD, and BF) was classified as moderate, due to the presence of some concerns regarding bias risk (i.e., bias due to period and carry-over effects, bias from deviations from intended intervention, bias in outcome measurement) and the bias risk stemming from the randomization process (one study (121) exhibited a high risk of bias in this domain). Other factors, such as imprecision of results due to wide confidence intervals, also influenced the quality of evidence classification. The analysis demonstrated high statistical heterogeneity and a low likelihood of publication bias (Table 6).

11.2. Results of the Second Article.

The following section presents the results obtained from the second systematic review and meta-analysis conducted for this thesis, focusing on aerobic exercise prior to sedentary behavior and its impact on vascular health parameters.

11.2.1. Literature search and study characteristics

The systematic literature search identified 1910 records. The flowchart is shown in figure 12. Among these records, 743 were obtained from Web of Science, 547 from Scopus, 247 from the Cochrane Central Register of Controlled Trials, 152 from SPORTDiscus, and 108 articles were retrieved from PubMed. After removing duplicates and conducting the selection process, 12 articles were included in the qualitative analysis. Concerning vascular function parameters, four studies reported results of prior aerobic exercise on FMD (116,117,126,127), four on SR (116,117,126,127), and two on BF (116,119). Regarding central hemodynamic parameters, six studies reported results on HR (115,118,137,147–149), and ten studies reported on BP (115–118,120,126,137,147–149).

For the quantitative analysis, seven articles were included. Four articles provided data for vascular function variables, of which three contributed data on FMD (116,117,126) and SR (116,117,126), and two studies on BF (116,119). For hemodynamic parameters, data from six articles were used, of which three studies examined effects on HR (115,118,148), and five studies on BP (115–117,126,148). All studies had a randomized crossover controlled trial design, with sample sizes ranging from 10 (119,126,149) to 67 individuals (137). The total

number of subjects participating in the studies was 237, with 64% being male and ages ranging from 19 to 77 years.

11.2.2. Interventions of aerobic exercise prior to sedentary behavior

The studies utilized experimental intervention strategies based on aerobic exercise prior to engaging in sedentary behavior through various modalities, including pedaling on a cycle ergometer at light intensity (118), moderate-intensity approaches such as treadmill walking (115,117,137,147) or cycling (116,126,148,149), and high-intensity strategies practiced in interval mode (119,120,126,127). These interventions consisted of applying prior exercise with durations ranging from 10 (115) to 45 minutes (116–118). The characteristics of the included studies and intervention details are presented in table 7.

11.2.3. Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on vascular function parameters

11.2.3.1. Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on FMD

All the articles that evaluated the effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on FMD demonstrated its capacity to mitigate the impact of prolonged sedentary behavior. This phenomenon was observed both when FMD was measured in an upper limb artery (brachial artery (126,127)) and in a lower limb artery (superficial femoral artery (117) or popliteal artery (116)). The two studies that employed moderate-intensity aerobic exercise prior to sedentary behavior for 45 minutes, such as treadmill walking (117) or cycling (116), assessed FMD in a

lower limb artery and displayed a favorable effect up to the third hour of sedentary exposure compared to the control condition (continuous uninterrupted sedentary behavior without prior aerobic exercise). The other two studies that utilized high-intensity interval aerobic exercise as a preceding intervention evaluated FMD in an upper limb artery. Among these studies, one demonstrated a favorable effect after sedentary exposure (127), while the other showed this effect only after 1 hour of sedentary behavior (126).

The results of the quantitative analysis (Figure 13) revealed that aerobic exercise prior prolonged sedentary behavior has a favorable impact on endothelial function, as indicated by a significantly higher FMD compared to the control condition, both at the first hour (MD: 1.51%; 95% CI: 0.57 to 2.45; $p < 0.01$; figure 13.a) and at the third hour after prolonged sedentary exposure (MD: 1.36%; 95% CI: 0.56 to 2.16; $p < 0.001$; figure 13.b). The analysis exhibited statistical homogeneity for the effect at the first hour (I^2 : 0%) and moderate heterogeneity for the three-hour period (I^2 : 49%).

11.2.3.2. *Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on SR*

Regarding the four studies that analyzed the effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on SR, three reported a positive effect, while one did not show an effect. The two studies that measured SR in a leg artery employed 45 minutes of moderate-intensity prior exercise (treadmill walking (117) and cycling (116)). These studies reported a positive effect on resting average SR compared to the control condition. Additionally, the study conducted by Morishima et al. (116) also found that prior exercise had a protective effect on hyperemic

response (SR_{auc}). The studies that measured SR in an arm artery utilized high-intensity prior aerobic exercise. One of them reported a positive effect on SR_{auc} (127), while the other did not show an effect (126). These studies did not measure mean SR at rest.

The findings of the meta-analysis revealed a positive effect on SR when aerobic exercise was performed prior to prolonged sedentary behavior (Figure 14), represented by increased SR compared to the control condition, both at the first hour (MD: $7.70\ s^{-1}$; 95% CI: 0.79 to 14.61; $p < 0.05$; figure 14.a) and at the third hour of prolonged sedentary exposure (MD: $5.21\ s^{-1}$; 95% CI: 1.77 to 8.43; $p < 0.01$; figure 14.b). The statistical heterogeneity in the observed effect during the first hour was moderate (I^2 : 36%), whereas for the three hours following exposure, there was statistical homogeneity (I^2 : 0%). Regarding the analysis of SR_{auc} , a small but significant favorable effect of prior exercise was observed towards the end of the first hour of sedentary behavior (SMD: 0.36; 95% CI: 0.05 to 0.66; $p < 0.05$; figure 14.c) and a non-significant effect towards the end of the third hour (SMD: 0.62; 95% CI: 0.01 to 1.24; p : 0.05; figure 14.d), compared to the control condition. The heterogeneity in the observed effect during the first hour was moderate (I^2 : 33%).

11.2.3.3. *Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on BF*

None of the two studies that analyzed the effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on BF showed a significant effect compared to the control condition (uninterrupted sedentary behavior without prior aerobic exercise). Both studies measured BF in a leg artery,

one in the superficial femoral artery (119) and the other in the popliteal artery (116). However, they used different intensities for the prior exercise interventions.

The results of the BF meta-analysis (Figure 15) revealed a small significant favorable effect of prior aerobic exercise towards the end of the three-hour sedentary behavior, compared to the control condition (SMD: 0.40; 95% CI: 0.07 to 0.72; $p < 0.05$). No heterogeneity was found in the observed effect (I^2 : 0%). The analysis of the effect of prior exercise on BF could only be conducted for the three hours of sedentary behavior, considering the available data in the included studies.

11.2.4. Effect of Aerobic Exercise Prior to Sedentary Behavior on Hemodynamic Parameters

11.2.4.1. Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on HR

Five out of the six studies that assessed the effect of prior aerobic exercise on HR during sedentary behavior reported an increase in HR (115,118,137,147,149), while one study did not show changes (148). All these evaluations were conducted after 1 hour of sedentary behavior.

The results of the quantitative analysis (Figure 16) demonstrated that aerobic exercise prior to sedentary behavior leads to an increase in HR at the end of the first hour, compared to the control condition (MD: 4.38 beats per minute; 95% CI: 2.78 to 5.98; $p < 0.0001$). The heterogeneity for this analysis was moderate (I^2 : 68%). For this analysis of the effect of prior

aerobic exercise on HR, assessments were only feasible during the first hour after exposure to sedentary behavior, based on the available data from the included studies.

11.2.4.2. Effect of aerobic exercise prior to sedentary behavior on BP

Regarding the studies that assessed the effect of prior aerobic exercise on blood pressure after exposure to sedentary behavior, three of them demonstrated a reduction in mean arterial pressure (115,118,137), while seven showed no effect (116,117,120,126,147–149). The analysis of blood pressure considered the mean arterial pressure obtained in the included studies during the experimental intervention (aerobic exercise prior to prolonged sedentary behavior) and the control condition (prolonged sedentary behavior without prior aerobic exercise).

The quantitative results (Figure 17) revealed that aerobic exercise prior to sedentary behavior leads to a reduction in mean arterial pressure, both in the first hour (MD: -1.94 mmHg; 95% CI: -2.77 to -1.11; $p < 0.0001$; figure 17.a) and in the third hour of prolonged sedentary behavior (MD: -1.90 mmHg; 95% CI: -3.27 to -0.53; $p < 0.01$; figure 17.b). The analysis showed no heterogeneity at both assessed time points (I^2 : 0%).

11.2.5. Sensitivity analysis

A sensitivity analysis was performed using the sequential elimination method for all outcomes studied. For FMD and SR, it was observed that the results maintained their statistical significance even after the sequential elimination of articles from the meta-analysis. Regarding

the BF, it was found that the statistical significance was modified, but given the low risk of bias present in the articles, it was not considered appropriate to eliminate any of them from the analysis (128). With respect to the central hemodynamic variables, it was observed that all maintained their statistical significance in favor of the prior aerobic exercise to sedentary behavior, despite sequentially eliminating each article included in the meta-analysis.

11.2.6. Risk of bias and quality of evidence

11.2.6.1. Risk of bias

A summary of the risk of bias for each study included is presented in figure 18. High risk of bias in the primary studies included in this meta-analysis arose from two main sources: bias in the measurement of the outcome (20%) and bias due to deviations from intended intervention (20%). The presence of "some concerns" at risk of bias derived is mainly derived from two sources: bias arising from the randomization process (50%), and bias due to deviations from the intended intervention (50%). Less frequently, bias can also arise from period and carryover effects (35%). The risk of bias graph is shown in figure 19.

11.2.6.2. Quality of the evidence

The quality of evidence was classified as moderate for the outcome measures, except for SR, for which low quality was found. Initially, high quality of evidence was assumed for all evaluated outcomes; however, it was downgraded due to inconsistency caused by wide

variation of point estimates (discrepancy or variability in results obtained from different studies) and substantial heterogeneity. Other reasons for downgrading the evidence included the presence of indirectness of evidence (absence of a direct correspondence between the data from available studies and the research question) and suspected publication bias (tendency to predominantly publish positive or significant results, while negative or non-significant results are less frequently published or remain unpublished). Table 8 summarizes the quality assessment process.

12. DISCUSIÓN.

12.1. Resumen de los hallazgos principales.

Los hallazgos obtenidos en los dos estudios de revisión sistemática y meta-análisis desarrollados han permitido comprobar la hipótesis general de esta tesis, referente al impacto del ejercicio en la prevención de la disfunción endotelial provocada por sedentarismo. En este sentido, el primer artículo ha demostrado que las estrategias de interrupción del tiempo sentado, a través del ejercicio físico, parecen ser eficaces en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por una conducta sedentaria en personas adultas. Así mismo, el segundo artículo ha mostrado que el ejercicio aeróbico previo podría ser eficaz en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas. De forma específica, los resultados de ambos metaanálisis han reflejado dicho impacto favorable del ejercicio físico sobre las tres variables principalmente vinculadas a la función endotelial, VMF, SR y FS. De igual forma, a partir de los resultados obtenidos en la segunda revisión sistemática y metaanálisis se ha comprobado que el ejercicio aeróbico previo parece impactar en los parámetros hemodinámicos centrales, generando una reducción en la presión arterial media durante la primera y tercera hora de la conducta sedentaria y un aumento en la FC durante la primera hora. Por otra parte, a partir del análisis de la literatura disponible que ha permitido responder a la pregunta de investigación de esta tesis, la calidad de la evidencia se ha estimado como moderada. Esto implica que los hallazgos podrían ser aplicados como posibles estrategias de práctica clínica. Sin embargo, se recomiendan que se realicen más

investigaciones de tipo experimental y/o ensayos clínicos de alta calidad metodológica en esta área para refinar el conocimiento actual sobre diferentes matices asociados a los resultados obtenidos. A sí mismo, lo anterior permitirá esclarecer aspectos no analizados en esta tesis, relativos a la modalidad, frecuencia o tiempo de exposición del ejercicio físico. De esta forma, se podrán establecer nuevas recomendaciones para la prevención de la disfunción endotelial provocada por diversos contextos de conducta sedentaria.

12.2. Impacto del ejercicio físico en la vasodilatación mediada por flujo.

Los resultados de las investigaciones desarrolladas para esta tesis han mostrado que las estrategias de interrupción del sedentarismo son efectivas en la prevención del deterioro de la VMF, mejorándola en un 1,66% en comparación con la condición de control. Además, han mostrado que el ejercicio aeróbico realizado previo a la exposición a conducta sedentaria tiene un efecto favorable en la VMF, tanto en la primera hora como en la tercera hora de sedentarismo prolongado, provocando un aumento promedio del 1,51% y 1,36%, respectivamente. Estos hallazgos son altamente relevantes desde el punto de vista clínico, ya que un aumento en la VMF se ha considerado como un factor protector importante para el funcionamiento adecuado del sistema cardiovascular, tanto en individuos sanos como en aquellos con patologías cardiovasculares (150). En este sentido, se ha reportado que un aumento del 1% en la VMF reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en un 13% (77).

Numerosos estudios han destacado el potente efecto que tiene el ejercicio físico sobre la función endotelial (105,107,108,151), y se ha informado un aumento de hasta un 8,48% en la

VMF inmediatamente después de una sesión de ejercicio aeróbico (108). Los hallazgos obtenidos en esta tesis han demostrado que el efecto beneficioso del ejercicio previo sobre la VMF se mantiene incluso después de 3 horas de conducta sedentaria, lo que sugiere la persistencia del efecto en el tiempo y su consecuente protección contra la disfunción endotelial provocada por exposiciones extensas a conducta sedentaria. En cuanto a las estrategias de interrupción del sedentarismo, tanto el ejercicio de baja como moderada intensidad han demostrado capacidad de generar un estímulo suficiente para provocar un efecto preventivo sobre la función del endotelio. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios para que se pueda realizar un análisis de subgrupos que permita conocer el efecto individual de cada intensidad de ejercicio.

Los hallazgos de ambos metaanálisis pueden ser comparados con dos recientes investigaciones que evaluaron los efectos de interrumpir la conducta sedentaria sobre la función endotelial. En esta línea, los resultados encontrados en esta tesis resultan concordantes y similares con el metaanálisis de Paterson et al., (101) quien encontró que aquellos individuos que realizan interrupciones regulares del sedentarismo presentan un %VMF más alto que aquellos que permanecen en sedentarismo sin interrupciones (Diferencia de media ponderada: 1,91%; IC del 95%: 0,40 a 3,42). Los resultados son concordantes por que llegan a las mismas conclusiones y son similares porque las diferencias de medias de ambos estudios son muy próximas. No obstante, no se asemejan a los reportados por Taylor et al., (138) quien a partir de la estimación de la SMD no encontró diferencias significativas en la VMF asociada a las interrupciones de la conducta sedentaria.

Las discrepancias en los resultados y conclusiones alcanzadas podrían estar relacionadas con las diferencias metodológicas encontradas en el cálculo de los tamaños del efecto entre los estudios, el sistema de evaluación del riesgo de sesgo y la calidad metodológica usado en la revisión, el número de estudios primarios seleccionados y los tamaños de muestra incluidos en los estudios primarios. En contraste con estas revisiones, los metaanálisis desarrollados para esta tesis doctoral han tenido en cuenta (142) los “errores de unidad de análisis” para la estimación del tamaño del efecto, siguiendo las recomendaciones de Elbourne et al. (142). El no cumplimiento de estas pautas puede estar relacionado con una subestimación del tamaño del efecto, lo cual podría explicar en parte los resultados no significativos encontrados por Taylor et al. Si bien los estudios conducidos por Paterson et al., y Taylor et al., hicieron uso de la RoB2 (152) para la evaluación del riesgo de sesgo, no focalizaron sus análisis en las consideraciones especiales para ensayos cruzados (144). Además, aunque Taylor et al., reconocen su importancia, en su estudio no se observa explícitamente un procedimiento para la evaluación de la calidad de la evidencia. La ausencia de la evaluación de la calidad de la evidencia habitualmente puede resultar en que las conclusiones asociadas a sus hallazgos no sean precisas en cuanto las posibles recomendaciones emergentes. Por otra parte, los dos metaanálisis de esta tesis han incluido un mayor número de estudios primarios respecto a otros metaanálisis previos en el tema, aumentándose así el tamaño total de la muestra y la fiabilidad de los resultados meta-analíticos. De la misma manera, se ha incluido también la evaluación de otras variables importantes relacionadas a la función endotelial como el SR y el FS.

Aunque interrumpir la conducta sedentaria es una intervención diferente al ejercicio aeróbico previo, ambas estrategias tienen como objetivo proteger y mantener la función endotelial. Los resultados de esta tesis demuestran que el ejercicio aeróbico previo tiene un efecto protector ligeramente menor para contrarrestar los efectos de la conducta sedentaria sobre la función endotelial, pero igualmente significativo.

12.3. Impacto del ejercicio físico en el shear rate.

Los hallazgos obtenidos en esta tesis muestran que tanto la interrupción de la conducta sedentaria prolongada como el ejercicio físico aeróbico previo tienen un efecto beneficioso y protector sobre el SR. Estas estrategias han demostrado ser eficaces en contrarrestar los efectos perjudiciales de la conducta sedentaria en el SR, lo que sugiere que podrían utilizarse como medidas preventivas para mantener la función endotelial en aquellos individuos que se encuentran altamente expuestos al sedentarismo.

Dada la relevancia del SR como estímulo para la producción de óxido nítrico, su alteración se encuentra estrechamente vinculada con el desarrollo de la disfunción endotelial (107,153). La conducta sedentaria se ha asociado con una reducción en el SR y, por consiguiente, afecta el %VMF (83,93,96). Sin embargo, numerosos estudios han informado que el ejercicio físico regular puede contrarrestar los efectos negativos de la conducta sedentaria, ya sea interrumpiéndola o practicando ejercicio físico antes de los periodos sedentarios (97,101,108,116,117,154–156). Se ha observado que estos efectos se relacionan con el aumento del SR anterógrado inducido por el ejercicio, el cual contrarresta el SR

retrógrado. Este puede ser significativamente alto durante la inactividad física y conducta sedentaria, ejerciendo un estímulo menor sobre el endotelio (157). Además, se ha demostrado que los perfiles de SR mejoran en otras regiones del cuerpo durante el ejercicio, es decir, la realización de ejercicio físico en extremidades superiores también influye en el SR de las arterias de las extremidades inferiores (111). Este hecho resalta la importancia de mantener un SR óptimo para proteger y mantener la función endotelial en general.

Considerando la evidencia científica disponible hasta la fecha, y con excepción de las investigaciones desarrolladas para esta tesis, no se han encontrado otros estudios de tipo revisión sistemática y metaanálisis que hayan analizado el efecto de estas estrategias de ejercicio físico sobre el SR. A pesar de ello, dadas las características de las intervenciones preventivas estudiadas, es posible realizar comparaciones entre los resultados alcanzados en ambos artículos. En este sentido, se observó que la interrupción de la conducta sedentaria se asoció con un aumento significativo del SR en comparación con la condición control de sedentarismo prolongado (MD: 7,58 s^{-1} ; IC del 95%: 3,00 a 12,17). Este hallazgo fue consistente con los resultados del metaanálisis que estudió el efecto del ejercicio aeróbico previo, donde se encontró un aumento similar en el SR hacia la primera hora de la conducta sedentaria (MD: 7,70 s^{-1} ; IC del 95%: 0,79 a 14,61). Sin embargo, fue diferente con lo encontrado hacia la tercera hora de sedentarismo, donde el ejercicio aeróbico previo mostró una disminución en su efecto (MD: 5,21 s^{-1} ; IC del 95%: 1,77 a 8,43). A pesar de ello, la mejoría del SR fue significativa e igualmente importante como estímulo sobre el endotelio.

Estos resultados refuerzan la importancia del ejercicio físico, en sus diferentes modalidades, para mantener la salud vascular y prevenir el deterioro causado por la conducta sedentaria.

12.4. Impacto del ejercicio físico en el flujo sanguíneo.

Las revisiones sistemáticas y análisis meta-analíticos llevados a cabo para esta tesis también encontraron que las estrategias de interrupción y ejercicio previo a la conducta sedentaria tienen un efecto favorable sobre el FS. Respecto a esto, se encontró que la interrupción de la conducta sedentaria se asocia a un FS 27,84 ml/min más alto en comparación con el sedentarismo prolongado. A sí mismo, el ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria mostró un pequeño efecto significativo sobre el FS hacia el final de la tercera hora de sedentarismo (SMD: 0,40).

La preservación del FS es de alta relevancia para mantener la salud vascular, ya que cambios en esta variable afectan directamente la función endotelial vasomotora, al modificar el estímulo del shear stress (y su respectivo SR) (158). Se ha informado que estar sentado y la consiguiente "flexión arterial" reducen el flujo sanguíneo debido al aumento de la resistencia y la obstrucción del FS normal (116,159). Varios estudios han respaldado esta idea, encontrando reducciones significativas en el FS después de períodos prolongados de conducta sedentaria (92,96,136). Por otro lado, se ha demostrado que el ejercicio físico mejora significativamente el FS y, por ende, puede ser una estrategia preventiva relevante para preservar el FS tras exposiciones prolongadas a sedentarismo (160). Cho et al., (98) encontró que interrumpir la conducta sedentaria con ejercicio físico resultó en un aumento del FS en

comparación con una condición de sedentarismo prolongado como control. Además, actividades simples como cambios de posición también han demostrado favorecer la preservación del FS (116). Esto puede explicarse por el aumento de la actividad musculoesquelética y la eliminación de la resistencia arterial causada por las angulaciones (92).

Los resultados de esta tesis son consistentes con estos informes, ya que se encontró que en ambas estrategias preventivas basadas en ejercicio produjeron un significativo aumento en el FS, incluso después de tres horas de conducta sedentaria continua. No obstante, es importante tener en cuenta que los resultados relacionados con la interrupción del sedentarismo sugieren que las estrategias de mayor intensidad, con un mayor gasto energético o una mayor actividad muscular, tienden a preservar mejor el FS. Pese a ello, estos resultados deben interpretarse con precaución debido al bajo número de estudios analizados y su calidad metodológica. Los hallazgos respaldan la importancia de las estrategias de ejercicio físico como herramienta preventiva y posiblemente terapéutica para controlar las alteraciones en la función endotelial inducidas por la conducta sedentaria. Sin embargo, se requiere de más investigación para comprender plenamente los efectos y la efectividad de estas estrategias sobre el FS en diferentes contextos y poblaciones.

12.5. Impacto del ejercicio aeróbico previo a la conducta sedentaria sobre parámetros hemodinámicos: frecuencia cardíaca y presión arterial.

Los hallazgos del segundo metaanálisis han mostrado que el ejercicio aeróbico previo a la exposición de la conducta sedentaria aumenta la FC en aproximadamente 4 latidos por minuto después de 1 hora de conducta sedentaria. Sin embargo, los estudios analizados no midieron la FC después de un período más prolongado de exposición a la conducta sedentaria (es decir, más de 1 hora).

Aunque el aumento en la FC encontrado en este estudio no es clínicamente relevante, podría reflejar una mayor demanda de flujo sanguíneo por los tejidos después del ejercicio. Por otro lado, se ha reportado que la conducta sedentaria parece disminuir la FC (161), lo que podría explicarse por una disminución de los requerimientos energéticos (28). Dicho esto, aunque se ha observado un aumento de la FC después del ejercicio físico previo, este aumento no fue significativo e importante. Por lo tanto, podemos interpretar que la exposición a la conducta sedentaria podría ser responsable de una posible atenuación del efecto del ejercicio aeróbico previo sobre la FC.

En cuanto a la media de PA, el segundo metaanálisis de esta tesis ha encontrado que el ejercicio aeróbico previo a la exposición de la conducta sedentaria produce una reducción significativa de magnitud pequeña, tanto a la primera hora como a las tres horas de sedentarismo. Estos hallazgos están en línea con los reportados en otro metaanálisis reciente, que determinó que interrumpir la conducta sedentaria a través del ejercicio aeróbico produce

pequeñas reducciones en la PA (154). Se ha demostrado que la reducción de la PA se asocia con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares (162,163), por lo tanto, su modificación tiene una alta relevancia preventiva. Si bien los resultados de este estudio solo proporcionan una aproximación a los cambios que ocurren durante una sesión aguda, repetir estos patrones de ejercicio podría representar una reducción sostenida en la PA (105), lo que permitiría una disminución del riesgo cardiovascular derivado de la exposición prolongada a la conducta sedentaria.

12.6. Relación dosis-respuesta entre el ejercicio físico y la disfunción endotelial provocada por conducta sedentaria.

Los resultados alcanzados en esta tesis parecen estar en línea con los encontrados en la literatura, donde se ha informado que todas las intensidades del ejercicio mejoran significativamente la función endotelial (105,107,164). Sin embargo, los hallazgos de esta tesis no respaldaron la presencia de una relación dosis-respuesta entre la intensidad del ejercicio y la función endotelial (164). Esta discrepancia podría explicarse por tres razones fundamentales:

- *Variabilidad en las arterias donde se midió la función endotelial:* Varios estudios han informado que la influencia de la conducta sedentaria en la función endotelial puede variar según el tipo de arteria (96,99,165). Esto podría deberse a las diferencias en la cantidad de óxido nítrico presente en cada grupo de arterias, lo que podría llevar a respuestas específicas según el tipo de exposición (85). Por otra parte, el segmento

arterial femoropoplíteo, debido a su exposición a fuerzas de flexión y tracción, es particularmente susceptible a las consecuencias negativas de la posición sentada (110) o la posición supina mantenida (95).

- *Sesgo metodológico y bajo número de estudios:* Otra posible explicación se relaciona con la presencia de sesgo metodológico y el bajo número de estudios disponibles, lo que podría reducir el poder estadístico para estimar si existen diferencias de efecto entre el uso de ejercicios de alta moderada y baja intensidad.
- *Posible existencia de un umbral de efecto del ejercicio:* La existencia de un umbral podría explicar por qué una mayor intensidad de ejercicio aeróbico previo o de interrupción del sedentarismo no resulte en mayores beneficios después de un período prolongado de conducta sedentaria. En otras palabras, a pesar de los efectos inmediatos dependientes de la intensidad del ejercicio en los parámetros de función endotelial, los efectos residuales a largo plazo se mantienen constantes durante la exposición a la conducta sedentaria.

Por lo tanto, se requiere investigación adicional para analizar los efectos de diferentes intensidades de ejercicio aeróbico previo o de interrupción del sedentarismo y explorar la curva de dosis-respuesta después de la exposición prolongada a la conducta sedentaria. Estas investigaciones adicionales podrían aportar una comprensión más completa de la relación entre el ejercicio físico y la disfunción endotelial en el contexto de la conducta sedentaria.

12.7. Limitaciones.

Esta tesis puede presentar varias limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de la interpretación de los resultados obtenidos en los dos metaanálisis realizados. A pesar de proporcionar información relevante para crear pautas respecto a la eficacia del ejercicio físico en la prevención de la disfunción endotelial causada por conducta sedentaria, se debería prestar atención a los siguientes aspectos.

En primer lugar, debido al número de estudios incluidos en los estudios, no fue posible realizar un análisis de subgrupos para explorar posibles diferencias según sexo, intensidad del ejercicio, tiempo de exposición de ejercicio físico y regiones arteriales evaluadas. Esta limitación es importante ya que la inclusión de subgrupos permitiría una mayor comprensión de como estas variables podrían influir en los resultados del metaanálisis. Ha existido variabilidad en estos aspectos que deberían, o bien controlarse, o bien tenerlos en cuenta para su análisis en el diseño de los futuros estudios primarios.

En segundo lugar, la mayor parte la muestra analizada correspondió a individuos de sexo masculino, lo que podría limitar la generalización de los resultados a la población femenina (166). Los cambios hormonales asociados con el ciclo menstrual podrían modificar la función endotelial (167–171), por lo que es esencial incluir una muestra equilibrada entre ambos sexos para obtener resultados más representativos. Pese a ello, la mayoría de los estudios incluidos en ambos metaanálisis consideraron la evaluación de mujeres en la fase folicular (19,98,113,121) o en mujeres peri/postmenopáusicas (99,122) para controlar el posible efecto

hormonal en los resultados de las intervenciones. No obstante, con esta estrategia metodológica, los estudios primarios dejaron fuera a parte de la población de mujeres que se encuentran en otros estados del ciclo menstrual. Ya que se desea que los objetivos de la presente tesis sirvan como referencia para población adulta, nuevos estudios deberían incluir a mujeres en los diferentes ciclos menstruales.

En tercer lugar, la mayoría de los estudios analizados se realizaron en condiciones de laboratorio, lo que puede no reflejar completamente los resultados experimentados en entornos cotidianos, como el hogar, el trabajo o durante el uso de medios de transporte. Para una mayor aplicabilidad práctica, se requieren ensayos clínicos controlados aleatorizados que evalúen la efectividad de diferentes estrategias de interrupción del sedentarismo o ejercicio previo a la conducta sedentaria en contextos reales.

En cuarto lugar, se observó una alta heterogeneidad estadística para las tres variables de función endotelial analizadas en el primer estudio de interrupción del sedentarismo. Igualmente, se encontró heterogeneidad alta en una de las variables estudiadas en el segundo estudio sobre el ejercicio previo a la conducta sedentaria (SR a las tres horas desde el comienzo de la conducta sedentaria inducida). Parte de esta variabilidad en los resultados podría deberse a la heterogeneidad clínica en términos de evaluación de la función vascular en diferentes arterias y a la variedad de modalidades de intervención en los estudios primarios. A pesar de la variabilidad observada, esta podría tener un impacto positivo al facilitar la generalización de los resultados a distintos procedimientos de evaluación vascular y enfoques de ejercicio, contribuyendo así a la prevención de la disfunción endotelial inducida por el sedentarismo

Finalmente, algunos estudios no pudieron incluirse en la estimación del tamaño del efecto en algunos gráficos de bosque debido a la falta de datos suficientes en los estudios primarios publicados, o porque no se obtuvo respuesta de los investigadores. No obstante, esta información se ha incluido a nivel narrativo y también descriptivo en las tablas que ilustran los datos más relevantes de los estudios primarios.

En resumen, a pesar de las limitaciones presentadas, los hallazgos respaldan la relevancia de las estrategias de ejercicio físico como herramientas preventivas y posiblemente terapéuticas para contrarrestar las alteraciones en la función endotelial causadas por la conducta sedentaria. No obstante, es fundamental que futuros lectores consideren estas limitaciones al interpretar los resultados de esta tesis, enfatizando la necesidad de abordar nuevas investigaciones para profundizar en la comprensión de la relación entre el ejercicio físico y la disfunción endotelial, y mejorar la aplicabilidad de los resultados en diversos contextos y poblaciones.

13. DISCUSSION.

13.1. Summary of Key Findings.

The findings derived from the two systematic review and meta-analysis studies conducted have confirmed the overarching hypothesis of this thesis, which pertains to the impact of exercise in preventing endothelial dysfunction induced by sedentary behavior. In this regard, the first article has demonstrated that interruption strategies for sedentary time through physical exercise appear to be efficacious in preventing acute endothelial dysfunction caused by sedentary behavior in adults. Likewise, the second article has shown that prior aerobic exercise is efficacious in preventing acute deterioration of endothelial function induced by sedentary behavior in adults. The results from both studies have highlighted the favorable impact of physical exercise on the three main variables linked to endothelial function, that is, FMD, SR and BF. Similarly, based on the results obtained in the second systematic review and meta-analysis, it has been demonstrated that prior aerobic exercise appears to impact central hemodynamic parameters, causing a reduction in mean arterial pressure during the first and third hours of sedentary behavior and an increase in heart rate during the first hour. Furthermore, from the analysis of the available literature that has allowed answering the research question of this thesis, the quality of the evidence has been estimated as moderate. This implies that the findings could be applied as potential strategies for clinical practice. However, it is recommended that further research, of experimental nature and/or high methodological quality clinical trials, be conducted in this area to refine the current knowledge

about different nuances associated with the obtained results. This, in turn, will clarify aspects not analyzed in this thesis, related to the modality, frequency, or duration of physical exercise exposure. In this way, new recommendations for the prevention of endothelial dysfunction caused by various sedentary behavior contexts can be established.

13.2. Impact of physical exercise on flow-mediated dilation.

The results of the research conducted for this thesis have demonstrated that interruption strategies for sedentary behavior are efficacious in preventing the deterioration of FMD, improving it by 1.66% compared to the control condition. Furthermore, they have shown that aerobic exercise prior to sedentary behavior has a favorable effect on FMD, both in the first hour and the third hour of prolonged sedentarism, resulting in average increases of 1.51% and 1.36%, respectively. These findings hold significant clinical relevance, as an increase in FMD has been deemed a crucial protective factor for the cardiovascular system, in both healthy individuals and those with cardiovascular pathologies (150). In this context, it has been reported that a 1% increase in FMD reduces the risk of cardiovascular events by 13% (77).

Numerous studies have highlighted the potent effect of physical exercise on endothelial function (105,107,108,151), and an increase of up to 8.48% in FMD immediately after an aerobic exercise session has been reported (108). The findings obtained in this thesis have demonstrated that the beneficial effect of prior exercise on FMD persists even after 3 hours of sedentary behavior, suggesting the persistence of the effect over time and its

consequent protection against endothelial dysfunction induced by prolonged exposure to sedentary behavior. Concerning interruption strategies for sedentarism, they showed that both low and moderate-intensity exercises generate a stimulus sufficient to induce a preventive effect on endothelial function. However, further studies are required to perform subgroup analyses, allowing for the affirmation or rejection of this assertion.

The findings from both meta-analyses can be compared with two recent investigations that assessed the effects of interrupting sedentary behavior on endothelial function. In this context, the results obtained in this thesis are consistent and similar to the meta-analysis by Paterson et al. (101), who found that individuals engaging in regular interruptions of sedentary behavior exhibit a higher %FMD than those who remain sedentary without interruptions (Weighted Mean Difference: 1.91%; 95% CI: 0.40 to 3.42). The results are consistent because they lead to the same conclusions, and they are similar because the mean differences between both studies are very close. However, they do not align with those reported by Taylor et al. (138), who, through SMD estimation, did not identify significant differences in FMD associated with interruptions of sedentary behavior.

The discrepancies in the results and conclusions reached could be related to methodological differences in effect size calculation, risk of bias and methodological quality assessment, number of primary studies, and sample size. In contrast to these investigations, the systematic reviews with meta-analyses conducted for this thesis have followed the recommendations of Elbourne et al. (142) to avoid errors in the unit of analysis for effect size estimation. Non-adherence to these guidelines may be linked to an underestimation of the

effect size, which could partly explain the non-significant results found by Taylor et al. While the studies conducted by Paterson et al. and Taylor et al. utilized ROB2 (152) for assessing the risk of bias, they did not employ specific considerations for crossover trials (144). Additionally, it was observed that Taylor et al. did not incorporate a procedure for assessing the quality of evidence. This could imply that the conclusions associated with their findings might not be precise in terms of potential emerging recommendations. On the other hand, the two meta-analyses in this thesis have included a larger number of primary studies compared to others in this field, increasing the total sample size and the reliability of meta-analytic results. At the same time, an evaluation of other important variables related to endothelial function such as SR and BF has been included.

While interrupting sedentary behavior is a different intervention from prior aerobic exercise, both strategies aim to protect and sustain endothelial function. The findings of this research demonstrate that prior aerobic exercise has a slightly lesser but equally significant effect in mitigating the impacts of sedentary behavior on endothelial function.

13.3. Impact of physical exercise on shear rate.

The findings obtained in this thesis demonstrate that both prolonged sedentary behavior interruption and prior aerobic physical exercise have a beneficial and protective effect on SR. These strategies have proven effective in counteracting the detrimental effects of sedentary behavior on SR, suggesting that they could be important preventive measures for maintaining endothelial function in individuals highly exposed to sedentary lifestyles.

Given the significance of SR as a stimulus for nitric oxide production, its alteration is closely linked to the development of endothelial dysfunction (107,153). Sedentary behavior has been associated with a reduction in SR, consequently affecting %FMD (83,93,96). However, several studies have reported that regular physical exercise can counteract the negative effects of sedentary behavior, whether by interrupting it or engaging in physical exercise prior to sedentary periods (97,101,108,116,117,154–156). These effects have been observed to be related to the increase in exercise-induced anterograde SR, which counteracts retrograde SR (which can be significantly elevated during physical inactivity and sedentary behavior), exerting a lesser stimulus on the endothelium (157). Moreover, it has been demonstrated that SR profiles improve in other body regions during exercise; that is, performing physical exercise in upper limbs also influences the SR in lower limb arteries (111), emphasizing the importance of maintaining optimal SR to protect and sustain endothelial function overall.

Considering the available scientific evidence to date, and except for the investigations carried out for this thesis, no other systematic review and meta-analysis studies have been found that have analyzed the effect of these exercise strategies on SR. Nonetheless, given the characteristics of the studied preventive interventions, comparisons between the results achieved in both articles can be made. In this regard, it was observed that interrupting sedentary behavior was associated with a significant increase in SR compared to the prolonged sedentary control condition (MD: 7.58 s^{-1} ; 95% CI: 3.00 to 12.17). This finding was consistent with the results of the meta-analysis that studied the effect of prior aerobic exercise, where a

similar increase in SR was found towards the first hour of sedentary behavior (MD: 7.70 s^{-1} ; 95% CI: 0.79 to 14.61). However, it was different for the findings towards the third hour of sedentary behavior, where prior aerobic exercise showed a decrease in its effect (MD: 5.21 s^{-1} ; 95% CI: 1.77 to 8.43). Nevertheless, the improvement in SR was significant and equally important as a stimulus on the endothelium. These results reinforce the importance of physical exercise, in its various modalities, for maintaining vascular health and preventing the deterioration caused by sedentary behavior.

13.4. Impact of physical exercise on blood flow.

The systematic reviews and meta-analytical analyses conducted for this thesis also found that interruption and prior exercise strategies to sedentary behavior have a favorable effect on BF. Regarding this, it was observed that interrupting sedentary behavior is associated with a BF that is 27.84 ml/min higher compared to prolonged sedentarism. Similarly, aerobic exercise prior to sedentary behavior showed a small but significant effect on BF towards the end of the third hour of sedentary behavior (SMD: 0.40).

Preserving BF holds high relevance in maintaining vascular health, as changes in this variable directly impact vasomotor endothelial function by altering shear stress stimulation (and its corresponding SR) (158). It has been reported that sitting and the resulting "arterial bending" reduce blood flow due to increased resistance and obstruction of normal BF (116,159). Several studies have supported this notion, finding significant reductions in BF after prolonged periods of sedentary behavior (92,96,136). Conversely, it has been

demonstrated that physical exercise significantly improves BF and can thus be a relevant preventive strategy to preserve BF following prolonged sedentary exposure (160). Cho et al. (98) found that interrupting sedentary behavior with physical exercise resulted in increased BF compared to prolonged sedentary control. Additionally, simple activities like changes in posture have also been shown to favor FS preservation (116). This can be attributed to increased musculoskeletal activity and the elimination of arterial resistance caused by angulations (92).

The findings of this thesis align with these reports, as both exercise-based preventive strategies were found to produce a significant increase in BF even after three hours of continuous sedentary behavior. Nonetheless, it is important to note that results related to sedentary behavior interruption suggest that strategies with higher intensity, greater energy expenditure, or increased muscular activity tend to better preserve BF. Despite this, these results should be interpreted cautiously due to the low number of analyzed studies and their methodological quality. The findings support the importance of exercise strategies as preventive and potentially therapeutic tools to mitigate endothelial function alterations induced by sedentary behavior. However, further research is needed to fully comprehend the effects and effectiveness of these strategies on FS across different contexts and populations.

13.5. Effect of Prior Aerobic Exercise on Hemodynamic Parameters: heart rate and blood pressure.

The findings from the second meta-analysis have demonstrated that aerobic exercise prior to sedentary behavior increases HR by approximately 4 beats per minute after 1 hour of sedentary behavior. However, the analyzed studies did not measure HR after a more extended period of sedentary exposure (i.e., more than 1 hour).

Although the increase in HR found in this study is not clinically relevant, it could reflect a higher demand for blood flow to tissues after exercise. On the other hand, sedentary behavior has been reported to decrease HR (161), which could be explained by a decrease in energy requirements (28). That being said, although an increase in HR has been observed after prior physical exercise, this increase was not significant or substantial. Therefore, we can interpret that exposure to sedentary behavior may be responsible for a potential attenuation of the effect of prior aerobic exercise on HR.

Regarding the mean BP, the second meta-analysis in this thesis has found that prior aerobic exercise before exposure to sedentary behavior results in a significant, small-magnitude reduction both at the first hour and three hours of sedentary time. These findings align with those reported in another recent meta-analysis, which found that interrupting sedentary behavior through aerobic exercise produces small reductions in BP (154). It has been demonstrated that BP reduction is associated with a lower risk of cardiovascular diseases (162,163), making its modification highly relevant for preventive purposes. While the results of this study only provide an approximation of changes during an acute session, repeating

these exercise patterns could represent a sustained reduction in BP (105), allowing for a decrease in cardiovascular risk associated with prolonged exposure to sedentary behavior.

13.6. Dose-response relationship between physical exercise and sedentary behavior-induced endothelial dysfunction.

The results obtained in this thesis seem to align with those reported in the literature, where it has been documented that all exercise intensities significantly improve endothelial function. (105,107,164). However, the findings of this thesis did not support the presence of a dose-response relationship between exercise intensity and endothelial function (164). This discrepancy could be explained by three fundamental reasons:

- *Variability in arteries where endothelial function was measured:* Several studies have reported that the influence of sedentary behavior on endothelial function can vary depending on the artery type (96,99,165). This is due to differences in the amount of nitric oxide present in different arteries, which could lead to specific responses based on the type of exposure (85). Additionally, the femoropopliteal arterial segment, due to its exposure to bending and traction forces, is particularly susceptible to the negative consequences of sitting (110) or prolonged supine position (95).
- *Methodological bias and low number of studies:* Another possible explanation relates to the presence of methodological bias and the limited number of available studies, which could reduce statistical power to detect, or even underestimate the effect of

studies using high-intensity exercise compared to moderate and low-intensity exercise.

- *Possible existence of an exercise effect threshold:* The existence of a threshold could explain why higher intensity of prior aerobic exercise or interruption of sedentary behavior does not result in greater benefits after prolonged periods of sedentary behavior. In other words, despite immediate intensity-dependent exercise effects on endothelial function parameters, long-term residual effects remain constant during sedentary behavior exposure.

Hence, further research is required to analyze the effects of different intensities of prior aerobic exercise or interruption of sedentary behavior and explore the dose-response curve after prolonged exposure to sedentary behavior. This additional investigation could provide a more comprehensive understanding of the relationship between physical exercise and endothelial dysfunction in the context of sedentary behavior.

13.7. Limitations.

This thesis may have several limitations that should be considered when interpreting the results obtained in the two meta-analyses conducted. While it provides relevant information for establishing guidelines regarding the efficacy of physical exercise in preventing endothelial dysfunction caused by sedentary behavior, attention should be given to the following aspects.

Firstly, due to the number of studies included in the analyses, conducting subgroup analyses to explore potential differences based on gender, exercise intensity, duration of exercise exposure, and arterial regions evaluated was not feasible. This limitation is significant as the inclusion of subgroups would provide a greater understanding of how these variables might influence meta-analysis outcomes. There has been variability in these aspects that should either be controlled or considered for analysis in the design of future primary studies.

Secondly, most of the analyzed sample consisted of male individuals, potentially restricting the generalizability of results to the female population (166). Hormonal changes associated with the menstrual cycle could modify endothelial function (167–171), making it essential to include a balanced sample of both sexes for more representative results. Nonetheless, most studies included in both meta-analyses considered the assessment of women in the follicular phase (19,98,113,121) or perimenopausal/postmenopausal women (99,122) to control for possible hormonal effects on intervention outcomes. However, with this methodological strategy, primary studies excluded a segment of the female population experiencing other menstrual cycle states. Since the objectives of this thesis aim to serve as a reference for the adult population, new studies should include women in different menstrual cycles.

Thirdly, most analyzed studies were conducted in laboratory settings, which may not fully reflect the outcomes experienced in everyday environments, such as homes, workplaces, or transportation. For greater practical applicability, randomized controlled trials employing

sedentary behavior interruption or prior exercise strategies that are easily implementable in real-world contexts are needed.

Fourthly, a high statistical heterogeneity was observed for the three variables of endothelial function analyzed in the first sedentary interruption study. Similarly, high heterogeneity was found in one of the variables studied in the second study on prior exercise to sedentary behavior (SR at three hours from the start of induced sedentary behavior). Part of this variability in the results could be attributed to clinical heterogeneity in terms of vascular function assessment in different arteries and the variety of intervention modalities in the primary studies. Despite the observed variability, it could have a positive impact by facilitating the generalization of results to different vascular assessment procedures and exercise approaches, thereby contributing to the prevention of sedentary-induced endothelial dysfunction.

Finally, some studies could not be included in the effect size estimation in certain forest plots due to insufficient data in the published primary studies or lack of response from the investigators. However, this information has been incorporated at a narrative and descriptive level in the tables illustrating the most relevant data from the primary studies.

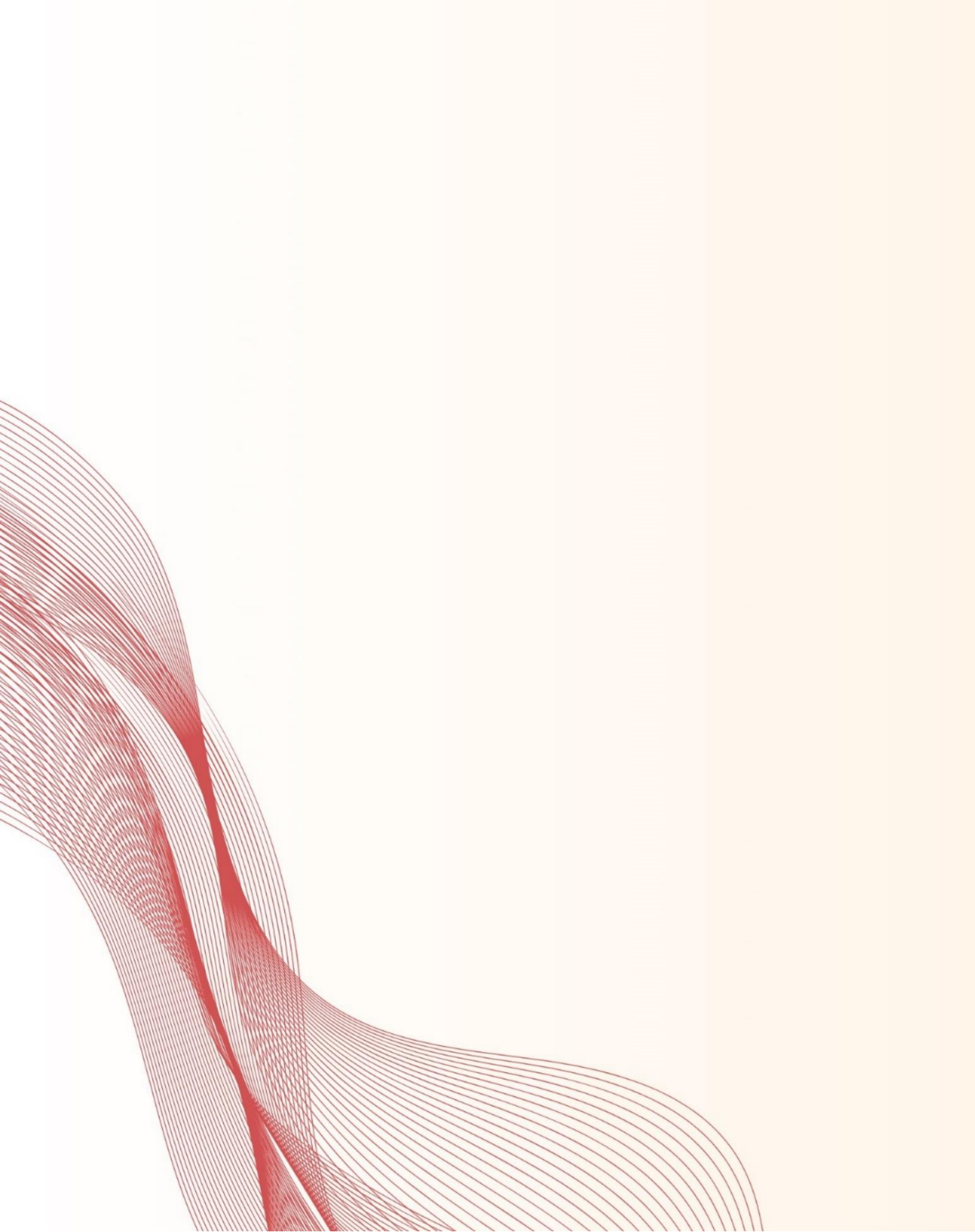
In summary, despite these limitations, the findings underscore the relevance of exercise strategies as preventive and potentially therapeutic tools to counteract endothelial dysfunction caused by sedentary behavior. However, future readers should consider these limitations when interpreting the thesis results, emphasizing the need for further research to

deepen the understanding of the relationship between physical exercise and endothelial dysfunction and to enhance result applicability in diverse contexts and populations.



I PARTE V

Conclusiones
Mensajes Claves
Futuros estudios



14. CONCLUSIONES.

Los hallazgos de esta tesis, basados en dos estudios de revisión sistemática y metaanálisis, han mostrado que el ejercicio físico tiene un parece tener impacto preventivo de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas. El ejercicio físico, practicado en modalidad de interrupción del sedentarismo o utilizado de manera previa a la exposición a conducta sedentaria, ha mostrado un efecto favorable en los principales parámetros de función endotelial de VMF, SR y FS.

Por su parte, se ha comprobado que el ejercicio aeróbico realizado previamente a la exposición a conducta sedentaria puede tener un impacto positivo en los parámetros hemodinámicos centrales, tales como la PA y la FC. Esto sugiere que el ejercicio aeróbico podría inducir cambios fisiológicos que persisten incluso después de períodos prolongados de sedentarismo, traduciéndose en efectos adaptativos beneficiosos si se realiza de manera regular y constante (práctica de ejercicio físico crónico). Estas adaptaciones podrían contribuir significativamente a preservar la funcionalidad del sistema cardiovascular a pesar de los efectos de la conducta sedentaria, así como a prevenir enfermedades asociadas con este sistema.

Si bien las estrategias de interrupción del sedentarismo y de ejercicio previo a la conducta sedentaria tienen diferencias, sobre todo en términos de modalidad y frecuencia, ambas tienen como propósito proteger y mantener la función endotelial. Los resultados de esta tesis han demostrado que el ejercicio aeróbico previo tiene un efecto ligeramente menor al alcanzado

por las estrategias de interrupción de la conducta sedentaria, sin embargo, que resulta igualmente importante para contrarrestar los efectos de la conducta sedentaria sobre la función endotelial.

Las estrategias de ejercicio físico aplicadas como interrupción del sedentarismo o previas a la conducta sedentaria han demostrado ser eficaces en prevenir la disfunción endotelial aguda inducida por el sedentarismo y en tener un impacto positivo en los parámetros hemodinámicos. Sin embargo, a pesar de la revisión de la literatura y los análisis realizados, persisten interrogantes con relación las diferencias relacionadas con el sexo, las regiones arteriales evaluadas y los componentes de la prescripción del ejercicio. En consecuencia, investigaciones futuras deberían centrarse en realizar este tipo de comparaciones para facilitar la formulación de recomendaciones para la prevención de la disfunción endotelial causada por conducta sedentaria.

Pese a la existencia de resultados favorables a la realización de estas estrategias de ejercicio, la calidad de la evidencia fue estimada como moderada. Por tanto, son necesarias más investigaciones de tipo experimental y/o ensayos clínicos de alta calidad metodológica en esta área para reforzar los resultados y conclusiones alcanzadas. Pese a ello, y de manera inicial, los hallazgos podrían ser posiblemente aplicados a pautas de práctica clínica para la prevención de la disfunción endotelial causada por la conducta sedentaria.

15. CONCLUSIONS.

The findings of this thesis, derived from two systematic review and meta-analysis studies, have demonstrated that physical exercise has a preventive impact on acute endothelial dysfunction caused by sedentary behavior in adults. Both physical exercise performed in the form of sedentary behavior interruption and exercise prior to sedentary behavior showed a favorable effect on key endothelial function parameters (FMD, SR, and FS), when compared to uninterrupted sedentary conditions.

Furthermore, it has been confirmed that aerobic exercise conducted before exposure to sedentary behavior can have a positive impact on central hemodynamic parameters, such as BP and HR. This suggests that aerobic exercise can induce physiological changes that persist even after extended periods of sedentary behavior, potentially translating into beneficial adaptive effects if performed regularly and consistently (chronic exercise). These adaptations could significantly contribute to preserving cardiovascular system functionality despite the effects of sedentary behavior and preventing associated diseases.

While sedentary behavior interruption and exercise prior to sedentary behavior strategies differ, especially in terms of modality and frequency, both aim to protect and maintain endothelial function. The results of this thesis have shown that prior aerobic exercise has a slightly smaller effect compared to sedentary behavior interruption strategies, yet remains equally important in counteracting the effects of sedentary behavior on endothelial function.

Exercise strategies applied as sedentary behavior interruption or prior to sedentary behavior have proven effective in preventing acute endothelial dysfunction induced by sedentary behavior and have a positive impact on hemodynamic parameters. However, despite literature review and conducted analyses, questions remain regarding sex differences, evaluated arterial regions, and exercise prescription components. Consequently, future research should focus on making such comparisons to facilitate the formulation of recommendations for preventing endothelial dysfunction caused by sedentary behavior.

Despite the presence of favorable results for implementing these exercise strategies, the quality of evidence was assessed as moderate. Thus, further high-quality experimental and/or clinical trials in this area are necessary to reinforce the attained results and conclusions. Nonetheless, these initial findings could potentially be applied to clinical practice guidelines for preventing endothelial dysfunction caused by sedentary behavior.

16. MENSAJES CLAVES E IMPLICANCIAS CLÍNICAS.

- Las estrategias de ejercicio físico parecen ser eficaces en la prevención de la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria en personas adultas. Si bien, el ejercicio aeróbico previo ha mostrado tener un efecto ligeramente menor al alcanzado por las estrategias de interrupción de la conducta sedentaria, ambas generan un efecto suficiente para contrarrestar los efectos de la conducta sedentaria sobre la función endotelial.
- Las personas que experimentan una alta exposición a conductas sedentarias debido a su actividad laboral, o a otras razones relacionadas con su rutina diaria de movimiento, podrían obtener beneficios significativos al aplicar estas estrategias de ejercicio físico, experimentando una reducción en su riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.
- Este tipo de estrategias de ejercicio físico exhibe baja complejidad y riesgo, lo que las convierte en opciones altamente factibles para ser adoptadas en diferentes entornos y situaciones de la vida cotidiana. Su implementación podría llevarse a cabo tanto en el ocio, en el ámbito laboral, en las labores domésticas y durante el transporte.
- Los hallazgos de esta tesis aportan un valor significativo al presentar el ejercicio físico como una herramienta preventiva y posiblemente terapéutica para mitigar los efectos adversos de la inactividad física y el sedentarismo en la función endotelial. Esto cobra

especial relevancia para fisioterapeutas y kinesiólogos principalmente de área de la atención primaria, quienes de manera inicial podrían utilizar estos resultados para entregar recomendaciones o prescribir ejercicio en personas que se encuentran altamente expuesta a conducta sedentaria.

17. KEY MESSAGES AND CLINICAL IMPLICATIONS.

- Physical exercise strategies appear to be efficacious in preventing acute endothelial dysfunction induced by sedentary behavior in adults. While prior aerobic exercise has shown to have a slightly lesser effect compared to sedentary behavior interruption strategies, both generate a sufficient effect to counteract the impact of sedentary behavior on endothelial function.
- Individuals experiencing high exposure to sedentary behaviors due to their occupational activity or other reasons related to their daily movement routine could obtain significant benefits by implementing these physical exercise strategies, experiencing a reduction in their risk of developing cardiovascular diseases.
- This type of physical exercise strategy exhibits low complexity and risk, making them highly feasible options to be adopted in various environments and daily life situations. Their implementation could take place during leisure time, in the workplace, during household chores, and during transportation.
- The findings of this thesis contribute significant value by presenting physical exercise as a preventive and potentially therapeutic tool to mitigate the adverse effects of physical inactivity and sedentary behavior on endothelial function. This is particularly relevant for physiotherapists and kinesiologists, mainly in the field of primary care,

who could initially use these results to provide recommendations or prescribe exercise for individuals highly exposed to sedentary behavior.

18. FUTUROS ESTUDIOS Y AVANCES.

La investigación en esta área es aún incipiente, y pese a que en la última década se ha experimentado un aumento exponencial del estudio del efecto del ejercicio físico en la disfunción endotelial aguda provocada por la conducta sedentaria, es crucial ampliar el enfoque para obtener una comprensión más completa de esta problemática.

En este sentido, futuras investigaciones deberían centrar sus esfuerzos en analizar el efecto de estas intervenciones en poblaciones con enfermedad cardiovascular y/o con factores de riesgo establecidos. De esta manera, podría determinarse la utilidad y viabilidad de estas estrategias de ejercicio físico como herramienta terapéutica y de rehabilitación.

A sí mismo, es esencial abordar el estudio de poblaciones que enfrentan limitaciones crónicas en el movimiento de las extremidades inferiores o que se encuentran en estado de postración. De esta manera se podrá conocer el potencial de esta herramienta tanto en la prevención como tratamiento de complicaciones vasculares propias de estas situaciones de discapacidad, determinadas por el estado de sedentarismo ininterrumpido. La exploración de grupos que experimentan aumentos transitorios en el sedentarismo, como es el caso embarazadas, personas hospitalizadas de corta o larga estancia, o individuos con lesiones traumáticas, podría proporcionar una perspectiva adicional sobre el impacto preventivo y terapéutico del ejercicio físico en la disfunción endotelial causada por la conducta sedentaria.

A la fecha, existen escasos estudios que hayan realizado comparaciones entre hombres y mujeres, o entre diferentes modalidades de ejercicio para la contrarrestar los efectos de la conducta sedentaria en la función endotelial. Por tanto, para entender mejor las diferencias entre los efectos producidos y los parámetros utilizados, se hace necesario que los estudios profundicen en estas diferencias, con el propósito de obtener una base de evidencia sólida para la formulación de guías de práctica clínica.

El avance en investigaciones de tipo ensayos clínicos controlados que consideren un periodo de seguimiento permitirá conocer el efecto de estas estrategias de ejercicio físico en contextos reales a mediano y largo plazo, en el desarrollo de enfermedades vasculares sintomáticas y/o enfermedad aterosclerótica. Este enfoque ayudaría a establecer una comprensión más completa y contextualizada de los beneficios de estas intervenciones.

19. FUTURE RESEARCH AND PROGRESS.

Research in this field is still in its early stages, and despite the exponential growth in studying the effect of physical exercise on acute endothelial dysfunction induced by sedentary behavior over the last decade, it is crucial to broaden the focus to gain a more comprehensive understanding of this issue.

In this regard, future investigations should direct their efforts towards analyzing the impact of these interventions on populations with cardiovascular disease and/or established risk factors. This would help determine the utility and feasibility of these physical exercise strategies as therapeutic and rehabilitation tools.

Furthermore, it is essential to address the study of populations facing chronic limitations in lower limb movement or those who are bedridden. This would provide insights into the potential of this approach for both prevention and treatment of vascular complications specific to these states of disability, induced by prolonged sedentary behavior. Exploring groups experiencing transient increases in sedentary behavior, such as pregnant women, individuals with short or prolonged hospital stays, or those with traumatic injuries, could offer an additional perspective on the preventive and therapeutic impact of physical exercise on endothelial dysfunction caused by sedentary behavior.

To date, there are few studies that have compared between genders or different exercise modalities to counteract the effects of sedentary behavior on endothelial function. Therefore,

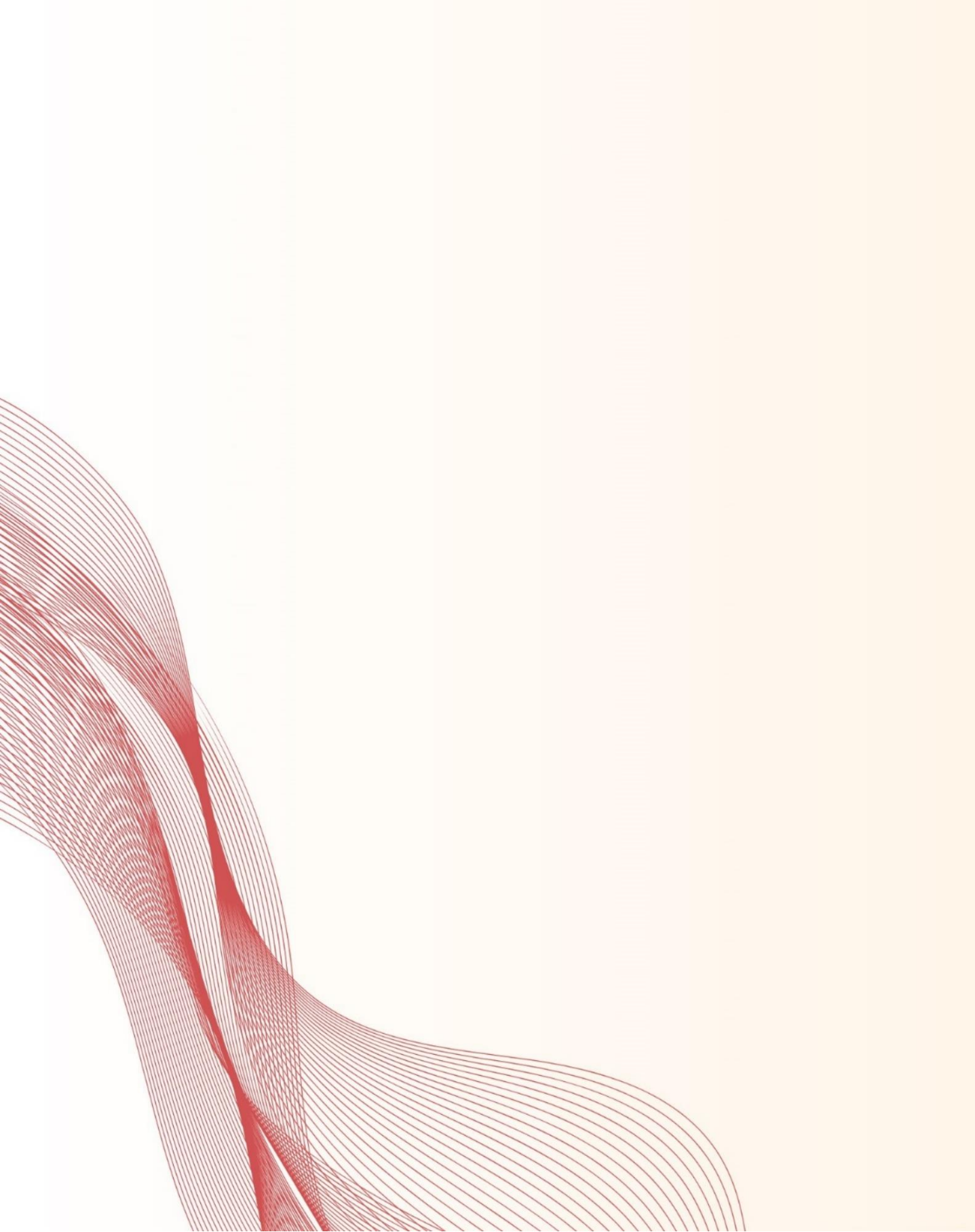
to better understand the variations in effects produced and parameters used, studies should delve into these differences, aiming to establish a robust evidence base for the formulation of clinical practice guidelines.

Advancing controlled clinical trials with extended follow-up periods will provide insight into the effects of these physical exercise strategies in real-world contexts over the medium and long term, concerning the development of symptomatic vascular diseases and/or atherosclerotic disease. This approach would contribute to a more comprehensive and contextualized understanding of the benefits of these interventions.

An abstract graphic on the left side of the page, composed of numerous thin, curved red lines that create a sense of movement and depth, resembling a stylized wave or a series of overlapping paths.

I PARTE VI

Referencias
Anexos



20. REFERENCIAS.

1. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2017;14(1):1–17.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Brain Basics: Understanding Sleep. 2023 Mar 17 [cited 2023 May 18]; Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/brain-basics/brain-basics-understanding-sleep>
3. Sleep Foundation. Sleep Dictionary [Internet]. 2022 [cited 2023 May 18]. Available from: <https://www.sleepfoundation.org/how-sleep-works/sleep-dictionary>
4. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health* [Internet]. 2015 Dec 1;1(4):233–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352721815001606>
5. Grandner MA. Sleep, Health, and Society. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2020 Jun 1;15(2):319–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556407X2030028X>

6. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* [Internet]. 1985;100(2):126–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3920711>
7. Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ, Healy GN, Owen N. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* [Internet]. 2010 Dec;35(6):725–40. Available from: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/H10-079>
8. Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE, Ekelund U, Freedson PS, Gary RA, et al. Guide to the Assessment of Physical Activity: Clinical and Research Applications. *Circulation* [Internet]. 2013 Nov 12;128(20):2259–79. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000435708.67487.da>
9. American College of Sports Medicine. ACSM’s guidelines for exercise testing and prescription (9th edition). 9th ed. Pescatello LS, editor. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
10. Pate RR, O’Neill JR, Lobelo F. The Evolving Definition of “Sedentary.” *Exercise Sport Sci Rev* [Internet]. 2008 Oct;36(4):173–8. Available from: <https://journals.lww.com/00003677-200810000-00002>
11. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans (2nd edition). 2018.

12. 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* [Internet]. 2020 Dec 1;54(24):1451–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33239350>
13. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*. 2012;380(9838):219–29.
14. Barreto Schuch F, Vancampfort D. Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2021;43(3):177–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33890431>
15. Dasso NA. How is exercise different from physical activity? A concept analysis. *Nurs Forum (Auckl)* [Internet]. 2019 Jan;54(1):45–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30332516>
16. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334–59.

17. Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, Powell L, Van Cauwenberg J, Dall P, et al. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with meta-analysis of experimental and observational studies. *Br J Sports Med*. 2019 Mar;53(6):370–6.
18. Xie B, Cai X, Zhu Y, Sun Z, Qiu S, Wu T. Accelerometer-measured light-intensity physical activity and the risk of cardiovascular disease or death in older adults: A meta-analysis. *Kardiol Pol*. 2022;80(7–8):774–81.
19. Carter SE, Draijer R, Holder SM, Brown L, Thijssen DHJ, Hopkins ND. Effect of different walking break strategies on superficial femoral artery endothelial function. *Physiol Rep* [Internet]. 2019 Aug;7(16):e14190. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31423757>
20. Carter SE, Draijer R, Holder SM, Brown L, Thijssen DHJ, Hopkins ND. Regular walking breaks prevent the decline in cerebral blood flow associated with prolonged sitting. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Sep 1;125(3):790–8.
21. Ballin M, Nordström P, Niklasson J, Nordström A. Associations of Objectively Measured Physical Activity and Sedentary Time with the Risk of Stroke, Myocardial Infarction or All-Cause Mortality in 70-Year-Old Men and Women: A Prospective Cohort Study. *Sports Med* [Internet]. 2021 Feb 1;51(2):339–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33063268>

22. Kulinski JP, Khera A, Ayers CR, Das SR, De Lemos JA, Blair SN, et al. Association between cardiorespiratory fitness and accelerometer-derived physical activity and sedentary time in the general population. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(8):1063–71.
23. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2011 Jul;43(7):1334–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694556>
24. Stricker PR, Faigenbaum AD, McCambridge TM, COUNCIL ON SPORTS MEDICINE AND FITNESS. Resistance Training for Children and Adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Jun 1;145(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32457216>
25. Westcott WL. Resistance training is medicine: effects of strength training on health. *Curr Sports Med Rep* [Internet]. 2012;11(4):209–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777332>
26. Page P. Current concepts in muscle stretching for exercise and rehabilitation. *Int J Sports Phys Ther* [Internet]. 2012 Feb;7(1):109–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22319684>

27. Dempsey PC, Owen N, Biddle SJH, Dunstan DW. Managing Sedentary Behavior to Reduce the Risk of Diabetes and Cardiovascular Disease. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2014 Sep 23;14(9):522. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-014-0522-0>

28. Dunstan DW, Dogra S, Carter SE, Owen N. Sit less and move more for cardiovascular health: emerging insights and opportunities. Vol. 18, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2021. p. 637–48.

29. Ekelund U, Brown WJ, Steene-Johannessen J, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. *Br J Sports Med*. 2019 Jul;53(14):886–94.

30. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sá TH, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018 Sep;33(9):811–29.

31. Chau JY, Grunseit AC, Chey T, Stamatakis E, Brown WJ, Matthews CE, et al. Daily sitting time and all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2013 Nov 13;8(11):e80000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24236168>

32. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 May;41(5):998–1005.
33. Stamatakis E, Ekelund U, Ding D, Hamer M, Bauman AE, Lee IM. Is the time right for quantitative public health guidelines on sitting? A narrative review of sedentary behaviour research paradigms and findings. *Br J Sports Med* [Internet]. 2019 Mar 1;53(6):377–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29891615>
34. Dempsey PC, Biddle SJH, Buman MP, Chastin S, Ekelund U, Friedenreich CM, et al. New global guidelines on sedentary behaviour and health for adults: broadening the behavioural targets. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2020 Nov 26;17(1):151. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33239026>
35. Canadian Society for Exercise Physiology. Canadian 24-Hour Movement Guidelines: An Integration of Physical Activity, Sedentary Behaviour, and Sleep. [Internet]. 2020 [cited 2023 May 24]. Available from: <https://csepguidelines.ca/>
36. Diaz KM, Howard VJ, Hutto B, Colabianchi N, Vena JE, Blair SN, et al. Patterns of Sedentary Behavior in US Middle-Age and Older Adults: The

- REGARDS Study. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2016 Mar 1;48(3):430–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26460633>
37. Duran AT, Romero E, Diaz KM. Is Sedentary Behavior a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease? Vol. 24, *Current Cardiology Reports*. Springer; 2022. p. 393–403.
 38. Straker L, Coenen P, Dunstan D, Gilson N, Healy G. Sedentary Work – Evidence on an Emergent Work Health and Safety Issue - Final report. Safe Work Australia. 2016.
 39. Healy GN, Winkler EAH, Owen N, Anuradha S, Dunstan DW. Replacing sitting time with standing or stepping: associations with cardio-metabolic risk biomarkers. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Oct 14;36(39):2643–9. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv308>
 40. Colley RC, Lang JJ, Saunders TJ, Roberts KC, Butler GP, Prince SA. How sedentary are Canadian adults? It depends on the measure. *Health Rep* [Internet]. 2022 Oct 19;33(10):14–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36287575>
 41. Cristi-Montero C, Rodríguez FR. The paradox of being physically active but sedentary or sedentary but physically active. *Rev Med Chil* [Internet]. 2014

Jan;142(1):72–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861117>

42. Saunders TJ, McIsaac T, Douillette K, Gaulton N, Hunter S, Rhodes RE, et al. Sedentary behaviour and health in adults: an overview of systematic reviews. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2020 Oct 1;45(10 (Suppl. 2)):S197–217. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33054341>
43. Bakrania K, Edwardson CL, Bodicoat DH, Esliger DW, Gill JMR, Kazi A, et al. Associations of mutually exclusive categories of physical activity and sedentary time with markers of cardiometabolic health in English adults: A cross-sectional analysis of the Health Survey for England. *BMC Public Health*. 2016 Jan 12;16(1).
44. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* [Internet]. 1953 Nov 21;262(6795):1053–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13110049>
45. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B, et al. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2019 Jun 1;51(6):1227–41. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31095080>

46. Zhao R, Bu W, Chen Y, Chen X. The Dose-Response Associations of Sedentary Time with Chronic Diseases and the Risk for All-Cause Mortality Affected by Different Health Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 24, Journal of Nutrition, Health and Aging. Serdi-Editions; 2020. p. 63–70.

47. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. Lancet [Internet]. 2016 Sep 24;388(10051):1302–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27475271>

48. Bouchard C, Blair SN, Katzmarzyk PT. Less Sitting, More Physical Activity, or Higher Fitness? Mayo Clin Proc. 2015 Nov;90(11):1533–40.

49. Stamatakis E, Gale J, Bauman A, Ekelund U, Hamer M, Ding D. Sitting Time, Physical Activity, and Risk of Mortality in Adults. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Apr 30;73(16):2062–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31023430>

50. Bailey DP, Hewson DJ, Champion RB, Sayegh SM. Sitting Time and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Prev Med [Internet]. 2019 Sep 1;57(3):408–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31377090>

51. Chau JY, Grunseit A, Midthjell K, Holmen J, Holmen TL, Bauman AE, et al. Cross-sectional associations of total sitting and leisure screen time with cardiometabolic risk in adults. Results from the HUNT Study, Norway. *J Sci Med Sport* [Internet]. 2014 Jan;17(1):78–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619159>
52. Lim SS, Huang CC, Hsu PF, Lin CC, Wang YJ, Ding YZ, et al. Prolonged sitting time links to subclinical atherosclerosis. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2022 Jan 1;85(1):51–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34861666>
53. Nauman J, Stensvold D, Coombes JS, Wisløff U. Cardiorespiratory fitness, sedentary time, and cardiovascular risk factor clustering. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 Apr 1;48(4):625–32.
54. German C, Makarem N, Fanning J, Redline S, Elfassy T, McClain A, et al. Sleep, Sedentary Behavior, Physical Activity, and Cardiovascular Health: MESA. *Med Sci Sports Exerc.* 2021 Apr 1;53(4):724–31.
55. del Pozo-Cruz J, García-Hermoso A, Alfonso-Rosa RM, Alvarez-Barbosa F, Owen N, Chastin S, et al. Replacing Sedentary Time: Meta-analysis of Objective-Assessment Studies. Vol. 55, *American Journal of Preventive Medicine*. Elsevier Inc.; 2018. p. 395–402.

56. Knaeps S, De Baere S, Bourgois J, Mertens E, Charlier R, Lefevre J. Substituting sedentary time with light and moderate to vigorous physical activity is associated with better cardiometabolic health. *J Phys Act Health*. 2018 Mar 1;15(3):197–203.
57. Hall JE, Hall ME. Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica. 14th ed. Elsevier España; 2021.
58. Fernández-Tresguerres Hernández JA, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali DP, Escrich E, Gil Loyzaga P, et al. Fisiología humana. McGraw-Hill; 2005.
59. Pró EA. Anatomía Clínica. 1st ed. Editorial Médica Panamericana, editor. 2012.
60. Cabrera-Fischer E, Zócalo Y, Lascano EC, Negroni JA, Wray S, Bia D. La adventicia arterial: actor olvidado del sistema cardiovascular. *RevUrugCardiol*. 2015;30(1).
61. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario Médico. Túnica media [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 26]. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/tunica-media>
62. Organización Panamericana de Salud, Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud. DeCS/MeSH. Descriptores en Ciencias de

- la Salud. Túnica Media [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 26]. Available from: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=30468>
63. Organización Panamericana de Salud, Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud. DeCS/MeSH. Descriptores en Ciencias de la Salud. Túnica Íntima [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 26]. Available from: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=30469&filter=ths_termall&q=T%C3%BAnica%20intima
 64. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario Médico. Túnica Íntima [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 26]. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/tunica-intima>
 65. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 SUPPL.).
 66. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: Clinical relevance. *Heart*. 2001;85(3):342–50.
 67. Thosar SS, Johnson BD, Johnston JD, Wallace JP. Sitting and endothelial dysfunction: The role of shear stress. *Medical Science Monitor* [Internet]. 2012 Dec;18(12):RA173–80. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/883589>

68. Souilhol C, Serbanovic-Canic J, Fragiadaki M, Chico TJ, Ridger V, Roddie H, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Jan;17(1):52–63.
69. Trinity JD, J.D. T. Something is definitely better than nothing: Simple strategies to prevent vascular dysfunction. *Clin Sci*. 2017 Jun;131(11):1055–8.
70. Padilla J, Sheldon RD, Sitar DM, Newcomer SC. Impact of acute exposure to increased hydrostatic pressure and reduced shear rate on conduit artery endothelial function: a limb-specific response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2009;297:1103–8. Available from: www.ajpheart.org
71. Tinken TM, Thijssen DHJ, Hopkins N, Black MA, Dawson EA, Minson CT, et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension*. 2009 Aug;54(2):278–85.
72. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* [Internet]. 1995 Jul;75(3):519–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7624393>
73. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. Vol. 72, *Angiology*. SAGE Publications Inc.; 2021. p. 604–15.
74. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* [Internet]. 2016 Feb 19;118(4):620–

36. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
75. Cyr AR, Huckaby L V., Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. Vol. 36, Critical Care Clinics. W.B. Saunders; 2020. p. 307–21.
76. Brutsaert DL. Cardiac Endothelial-Myocardial Signaling: Its Role in Cardiac Growth, Contractile Performance, and Rhythmicity. 2003; Available from: www.prv.org
77. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: A meta-analysis. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2010;26(6):631–40.
78. Widlansky ME. The danger of sedenterism: Endothelium at risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(2):243–4.
79. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. Vol. 42, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2003. p. 1149–60.
80. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Fata F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Aug

7;40(30):2534–47.

Available

from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31211361>

81. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. 2011 Mar;57(3):363–9.
82. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Risk Prediction in Peripheral Arterial Disease: Additive Value of Flow-Mediated Dilation to Ankle-Brachial Pressure Index. *Circulation*. 2003;108(17):2093–8.
83. Restaino RM, Walsh LK, Morishima T, Vranish JR, Martinez-Lemus LA, Fadel PJ, et al. Endothelial dysfunction following prolonged sitting is mediated by a reduction in shear stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* [Internet]. 2016 Mar 1;310(5):H648–53. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00943.2015>
84. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Jan 21;9(2):e013915. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31910779>

85. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: A methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):2–13.
86. Weissgerber TL. Flow-Mediated Dilation: Can New Approaches Provide Greater Mechanistic Insight into Vascular Dysfunction in Preeclampsia and Other Diseases? *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(11):1–10.
87. Kooijman M, Thijssen DHJ, de Groot PCE, Bleeker MWP, van Kuppevelt HJM, Green DJ, et al. Flow-mediated dilatation in the superficial femoral artery is nitric oxide mediated in humans. *J Physiol*. 2008 Feb 15;586(4):1137–45.
88. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension* [Internet]. 2010 May;55(5):1075–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351340>
89. Ghiadoni L, Salvetti M, Muiesan ML, Taddei S. Evaluation of endothelial function by flow mediated dilation: methodological issues and clinical importance. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 2015 Mar 1;22(1):17–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619864>
90. Hill EC, Housh TJ, Smith CM, Keller JL, Schmidt RJ, Johnson GO. The Contributions of Arterial Cross-Sectional Area and Time-Averaged Flow Velocity to Arterial Blood Flow. *J Med Ultrasound*. 2018;26(4):186–93.

91. Anderson TJ, Phillips SA. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015 Mar 1;57(5):497–509. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25460848>

92. Padilla J, Fadel PJ. Prolonged sitting leg vasculopathy: contributing factors and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2017 Oct 1;313(4):H722–8. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00326.2017>

93. Walsh LK, Restaino RM, Martinez-Lemus LA, Padilla J. Prolonged leg bending impairs endothelial function in the popliteal artery. *Physiol Rep* [Internet]. 2017 Nov;5(20):e13478. Available from: <http://doi.wiley.com/10.14814/phy2.13478>

94. Man AWC, Li H, Xia N. Impact of Lifestyles (Diet and Exercise) on Vascular Health: Oxidative Stress and Endothelial Function. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020.

95. Trinity JD, Jonathan Groot H, Layec G, Rossman MJ, Ives SJ, Richardson RS. Impact of Age and Body Position on the Contribution of Nitric Oxide to Femoral Artery Shear Rate Implications for Atherosclerosis Aging & Shear Stress. 2014; Available from: <http://hyper.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/HYPERTENSIONAH> A.

96. Restaino RM, Holwerda SW, Credeur DP, Fadel PJ, Padilla J. Impact of prolonged sitting on lower and upper limb micro- and macrovascular dilator function. *Exp Physiol* [Internet]. 2015 Jul 1;100(7):829–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/EP085238>
97. Thosar SS, Bielko SL, Mather KJ, Johnston JD, Wallace JP. Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. *Med Sci Sports Exerc*. 2015 Apr;47(4):843–9.
98. Cho MJ, Bunsawat K, Kim HJ, Yoon ES, Jae SY. The acute effects of interrupting prolonged sitting with stair climbing on vascular and metabolic function after a high-fat meal. *Eur J Appl Physiol*. 2020 Apr;120(4):829–39.
99. Climie RE, Wheeler MJ, Grace M, Lambert EA, Cohen N, Owen N, et al. Simple intermittent resistance activity mitigates the detrimental effect of prolonged unbroken sitting on arterial function in overweight and obese adults. *J Appl Physiol*. 2018 Dec;125(6):1787–94.
100. Morishima T, Restaino RM, Walsh LK, Kanaley JA, Fadel PJ, Padilla J. Prolonged sitting-induced leg endothelial dysfunction is prevented by fidgeting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016 Jul;311(1):H177-82.
101. Paterson C, Fryer S, Zieff G, Stone K, Credeur DP, Barone Gibbs B, et al. The Effects of Acute Exposure to Prolonged Sitting, With and Without Interruption,

- on Vascular Function Among Adults: A Meta-analysis. *Sports Medicine*. 2020 Nov;50(11):1929–42.
102. Vranish JR, Young BE, Stephens BY, Kaur J, Padilla J, Fadel PJ. Brief periods of inactivity reduce leg microvascular, but not macrovascular, function in healthy young men. *Exp Physiol*. 2018 Oct;103(10):1425–34.
 103. O'Brien MW, Johns JA, Williams TD, Kimmerly DS. Sex does not influence impairments in popliteal endothelial-dependent vasodilator or vasoconstrictor responses following prolonged sitting. *J Appl Physiol* [Internet]. 2019 Sep 1;127(3):679–87. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00887.2018>
 104. Kowalsky RJ, Jakicic JM, Hergenroeder A, Rogers RJ, Gibbs BB. Acute cardiometabolic effects of interrupting sitting with resistance exercise breaks. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2019;44(10):1025–32.
 105. Pedralli ML, Marschner RA, Kollet DP, Neto SG, Eibel B, Tanaka H, et al. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: a randomized clinical trial Exercise, endothelium and blood pressure. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
 106. Duvivier B, Bolijn JE, Koster A, Schalkwijk CG, Savelberg H, Schaper NC. Reducing sitting time versus adding exercise: differential effects on biomarkers

of endothelial dysfunction and metabolic risk. Sci Rep [Internet]. 2018;8(1):8657-. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01988773/full>

107. Gao J, Pan X, Li G, Chatterjee E, Xiao J. Physical Exercise Protects Against Endothelial Dysfunction in Cardiovascular and Metabolic Diseases. Vol. 15, Journal of Cardiovascular Translational Research. Springer; 2022. p. 604–20.
108. Siasos G, Athanasiou D, Terzis G, Stasinaki A, Oikonomou E, Tsitkanou S, et al. Acute effects of different types of aerobic exercise on endothelial function and arterial stiffness. Eur J Prev Cardiol. 2016 Sep 1;23(14):1565–72.
109. Padilla J, Harris RA, Fly AD, Rink LD, Wallace JP. The effect of acute exercise on endothelial function following a high-fat meal. Eur J Appl Physiol. 2006 Oct;98(3):256–62.
110. Schlager O, Giurgea A, Margeta C, Seidinger D, Steiner-Boeker S, Van Der Loo B, et al. Wall shear stress in the superficial femoral artery of healthy adults and its response to postural changes and exercise. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2011 Jun;41(6):821–7.
111. Tanaka H, Shimizu S, Ohmori F, Muraoka Y, Kumagai M, Yoshizawa M, et al. Increases in blood flow and shear stress to nonworking limbs during incremental exercise. Med Sci Sports Exerc. 2006 Jan;38(1):81–5.

112. Teixeira AL, Padilla J, Vianna LC. Impaired popliteal artery flow-mediated dilation caused by reduced daily physical activity is prevented by increased shear stress. *J Appl Physiol* (1985). 2017 Jul;123(1):49–54.
113. Carter SE, Gladwell VF. Effect of breaking up sedentary time with callisthenics on endothelial function. *J Sports Sci*. 2016 Aug;35(15):1508–14.
114. Boeno FP, Farinha JB, Ramis TR, MacEdo RCO, Rodrigues-Krause J, Queiroz JDN, et al. Effects of a single session of high-and moderate-intensity resistance exercise on endothelial function of middle-aged sedentary men. *Front Physiol*. 2019;10(JUN).
115. Perdomo SJ, Balzer JR, Jakicic JM, Kline CE, Gibbs BB. Acute effects of aerobic exercise duration on blood pressure, pulse wave velocity and cerebral blood flow velocity in middle-aged adults. *Sport Sci Health*. 2019 Dec 1;15(3):647–58.
116. Morishima T, Restaino RM, Walsh LK, Kanaley JA, Padilla J. Prior exercise and standing as strategies to circumvent sitting-induced leg endothelial dysfunction. *Clin Sci [Internet]*. 2017 Jun 1;131(11):1045–53. Available from: <https://portlandpress.com/clinsci/article/131/11/1045/71603/Prior-exercise-and-standing-as-strategies-to>

117. Ballard KD, Duguid RM, Berry CW, Dey P, Bruno RS, Ward RM, et al. Effects of prior aerobic exercise on sitting-induced vascular dysfunction in healthy men. *Eur J Appl Physiol*. 2017 Dec 1;117(12):2509–18.
118. Fecchio RY, Brito LC, Peçanha T, Forjaz CL de M. Consistency of hemodynamic and autonomic mechanisms underlying post-exercise hypotension. *J Hum Hypertens*. 2021 Nov 1;35(11):1003–11.
119. Garten RS, Scott MC, Zúñiga TM, Hogwood AC, Carson Fralin R, Weggen J. A prior high-intensity exercise bout attenuates the vascular dysfunction resulting from a prolonged sedentary bout. *J Phys Act Health*. 2019;16(10):916–24.
120. Freire YA, de Araújo Dantas de Macêdo G, Browne RAV, Farias-Junior LF, de Lima Bezerra AD, Fayh APT, et al. Effect of breaks in prolonged sitting or low-volume high-intensity interval exercise on markers of metabolic syndrome in adults with excess body fat: A crossover trial. *J Phys Act Health*. 2019;16(9):727–35.
121. Tremblay JC, Stimpson T V, Murray KM, Pyke KE. Sitting cross-legged for 30 minutes alters lower limb shear stress pattern but not flow-mediated dilation or arterial stiffness. *Applied Physiology, Nutrition & Metabolism*. 2019;44(222–224).

122. Kruse NT, Hughes WE, Benzo RM, Carr LJ, Casey DP. Workplace Strategies to Prevent Sitting-induced Endothelial Dysfunction. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 Apr;50(4):801–8.
123. Peddie MC, Kessell C, Bergen T, Gibbons TD, Campbell HA, Cotter JD, et al. The effects of prolonged sitting, prolonged standing, and activity breaks on vascular function, and postprandial glucose and insulin responses: A randomised crossover trial. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244841.
124. Kajikawa M, Higashi Y. Obesity and Endothelial Function. Vol. 10, *Biomedicines.* MDPI; 2022.
125. Saunders TJ, Atkinson HF, Burr J, MacEwen B, Skeaff CM, Peddie MC. The Acute Metabolic and Vascular Impact of Interrupting Prolonged Sitting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine* [Internet]. 2018;48(10):2347–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0963-8>
126. Weston ME, Koep JL, Lester AB, Barker AR, Bond B. The acute effect of exercise intensity on peripheral and cerebral vascular function in healthy adults. *J Appl Physiol.* 2022 Aug 1;133(2):461–70.
127. Tucker WJ, Sawyer BJ, Jarrett CL, Bhammar DM, Ryder JR, Angadi SS, et al. High-intensity interval exercise attenuates but does not eliminate endothelial

- dysfunction after a fast food meal. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2018;314:188–94. Available from: www.ajpheart.org
128. Higgins JPT, Green S. The Cochrane Collaboration. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.
 129. Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. *Meta-analysis and the science of research synthesis*. Vol. 555, *Nature*. Nature Publishing Group; 2018. p. 175–82.
 130. Berlin JA, Golub RM. Meta-analysis as Evidence. *JAMA* [Internet]. 2014 Aug 13;312(6):603. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.8167>
 131. Glass G V. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher*. 1976 Nov 30;5(10):3–8.
 132. Escrig Sos VJ, Lluca Abella JA, Granel Villach L, Bellver Oliver M. Metaanálisis: una forma básica de entender e interpretar su evidencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria* [Internet]. 2021 Jan;34(1):44–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214158220300700>
 133. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019 Mar;124(5):799–815.

134. Owen N, Healy GN, Dempsey PC, Salmon J, Timperio A, Clark BK, et al. Sedentary Behavior and Public Health: Integrating the Evidence and Identifying Potential Solutions. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2023 May 26];41:265–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31913771>
135. Zhou J, Li YS, Chien S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Oct;34(10):2191–8.
136. Vranish JR, Young BE, Kaur J, Patik JC, Padilla J, Fadel PJ. Influence of sex on microvascular and macrovascular responses to prolonged sitting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(4):H800–5.
137. Wheeler MJ, Dunstan DW, Ellis KA, Cerin E, Phillips S, Lambert G, et al. Effect of Morning Exercise With or Without Breaks in Prolonged Sitting on Blood Pressure in Older Overweight/Obese Adults. *Hypertension* [Internet]. 2019 Apr 1;73(4):859–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30782027>
138. Taylor FC, Pinto AJ, Maniar N, Dunstan DW, Green DJ. The Acute Effects of Prolonged Uninterrupted Sitting on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2022 Jan 1;54(1):67–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34334722>

139. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2021.
140. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919275>
141. The Cochrane Collaboration. RevMan [Software] [Internet]. 2020 [cited 2023 May 8]. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
142. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington H V, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. Vol. 31, International Journal of Epidemiology. 2002.
143. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ [Internet]. 2003 Sep 6;327(7414):557–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12958120>
144. Higgins J, Li T, Sterne J. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2). Additional considerations for crossover trials [Internet]. 2020. Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-crossover-trials?authuser=0>

145. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
146. McMaster University and Evidence Prime. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software] [Internet]. 2022 [cited 2023 May 15]. Available from: grade.pro.org.
147. Wheeler MJ, Dunstan DW, Smith B, Smith KJ, Scheer A, Lewis J, et al. Morning exercise mitigates the impact of prolonged sitting on cerebral blood flow in older adults. *J Appl Physiol* [Internet]. 2019 Apr 1;126(4):1049–55. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00001.2019>
148. Zhou Z, He Z, Yuan M, Yin Z, Dang X, Zhu J, et al. Longer rest intervals do not attenuate the superior effects of accumulated exercise on arterial stiffness. *Eur J Appl Physiol*. 2015 Oct 22;115(10):2149–57.
149. Younger AM, Pettitt RW, Sexton PJ, Maass WJ, Pettitt CD. Acute moderate exercise does not attenuate cardiometabolic function associated with a bout of prolonged sitting. *J Sports Sci*. 2016 Apr 2;34(7):658–63.
150. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for

cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015 Nov 1;4(11).

151. Hallmark R, Patrie JT, Liu Z, Gaesser GA, Barrett EJ, Weltman A. The effect of exercise intensity on endothelial function in physically inactive lean and obese adults. *PLoS One.* 2014 Jan 20;9(1).
152. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28;366:l4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
153. Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJH, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: Current understanding and remaining questions. Vol. 96, *Cardiovascular Research.* 2012. p. 234–43.
154. Paterson C, Fryer S, Stone K, Zieff G, Turner L, Stoner L. The Effects of Acute Exposure to Prolonged Sitting, with and Without Interruption, on Peripheral Blood Pressure Among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 52, *Sports Medicine.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1369–83.
155. Soto-Rodríguez FJ, Cabañas EI, Pérez-Mármol JM. Impact of prolonged sitting interruption strategies on shear rate, flow-mediated dilation and blood flow in

- adults: A systematic review and meta-analysis of randomized cross-over trials. *J Sports Sci* [Internet]. 2022 Jul 18;40(14):1558–67. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02640414.2022.2091347>
156. Morishima T, Tsuchiya Y, Ueda H, Tsuji K, Ochi E. Sitting-induced Endothelial Dysfunction Is Prevented in Endurance-trained Individuals. *Med Sci Sports Exerc*. 2020 Feb.
 157. Green DJ. Exercise training as vascular medicine: direct impacts on the vasculature in humans. *Exerc Sport Sci Rev*. 2009 Oct;37(4):196–202.
 158. Gori T, von Henning U, Muxel S, Schaefer S, Fasola F, Vosseler M, et al. Both flow-mediated dilation and constriction are associated with changes in blood flow and shear stress: Two complementary perspectives on endothelial function. Jung F, Gori T, editors. *Clin Hemorheol Microcirc* [Internet]. 2016 Jan 21;64(3):255–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27858702>
 159. McDaniel J, Ives SJ, Richardson RS. Human muscle length-dependent changes in blood flow. *J Appl Physiol* (1985). 2012 Feb;112(4):560–5.
 160. Thijssen DHJ, Dawson EA, Black MA, Hopman MTE, Cable NT, Green DJ. Brachial artery blood flow responses to different modalities of lower limb exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 May;41(5):1072–9.

161. Credeur DP, Miller SM, Jones R, Stoner L, Dolbow DR, Fryer SM, et al. Impact of Prolonged Sitting on Peripheral and Central Vascular Health. *American Journal of Cardiology* [Internet]. 2019;123(2):260–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.10.014>
162. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels a systematic review and meta-analysis. Vol. 178, *JAMA Internal Medicine*. American Medical Association; 2018. p. 28–36.
163. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957–67.
164. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG, et al. Exercise Modalities and Endothelial Function: A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 45, *Sports Medicine*. Springer International Publishing; 2015. p. 279–96.
165. Thosar SS, Bielko SL, Wiggins CC, Wallace JP. Differences in brachial and femoral artery responses to prolonged sitting. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12(1).

166. Jensen-Urstad K, Johansson J. Gender difference in age-related changes in vascular function. *J Intern Med.* 2001 Jul;250(1):29–36.
167. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation.* 1995 Dec;92(12):3431–5.
168. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Yoshimura M, et al. Menstrual cyclic variation of endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery: possible role of estrogen and nitric oxide. *Proc Assoc Am Physicians.* 1996 Nov;108(6):473–80.
169. Liu SH, Wang JJ, Cheng DC, Su CH, Lin TH. Assessment of the endothelial function with changed volume of brachial artery by menstrual cycle. *Biomed Eng Online.* 2016 Sep;15(1):106.
170. Williams MR, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K, et al. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5389–95.
171. Williams JS, Dunford EC, MacDonald MJ. Impact of the menstrual cycle on peripheral vascular function in premenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020 Dec;319(6):H1327–37.

21. ANEXOS.

21.1. ANEXO 1.

Acceso al primer artículo: “Impact of prolonged sitting interruption strategies on shear rate, flow-mediated dilation and blood flow in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized cross-over trials” Soto-Rodríguez et al.



21.2.

ANEXO 2. Pauta de chequeo primer artículo.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Line 1-3
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	✓
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Line 53-104
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Line 105-108
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Line 136-143
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Line 117-129
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Supplementary material n°1
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Line 146-155
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Line 156-165
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Line 148-153
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Line 148-155
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Line 167-175
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Line 157-158
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Line 147-152
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Line 147-155
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Line 158-159
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Line 156-165
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Line 162-163
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Line 163-165
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Line 166-170
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Line 176-185
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Line 190-199
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	----

Continuación ANEXO 2

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Line 208-2018 / Table 1
	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Line 265-271
	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Fig 2.3 & 4.
	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Fig 5 & 6
Results of syntheses	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Fig 2.3 & 4.
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	i.e. line 262
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Line 277-28
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Line 266-271
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	i.e. line 273-274
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Line 284-289
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Line 358-380
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Line 358-380
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Line 381-385
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	✓
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	✓
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	✓
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	✓
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	✓
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	✓

21.3. ANEXO 3. Pauta de chequeo segundo artículo.

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Line 1-2
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Line 25-58
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Line 108-130
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Line 126-130
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Line 153-179
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Line 140-152
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Line 148-152 Supplementary material n°1
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Line 147-148 Line 153-157 Fig 1
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Line 180-192
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Line 183-189
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Line 183-189
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Line 213-237
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Line 202-207
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Table 1
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Line 195-202
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Table 1 All figures
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Line 194-212
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	N/A
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Line 209-212
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Line 213-237
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Line 222-237 Table 2

Continuación ANEXO 3

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Line 241-256 Fig 1
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Line 245-249 Line 250-254
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Line 269-279 Line 288-296 Line 310-314 Line 323-325 Line 333-337 Table 1
	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Line 354-360 Fig 7 y 8
	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Fig 2,3,4,5 & 6.
	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Fig 7 & 8
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g., confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Fig 2,3,4,5 & 6.
Reporting biases Certainty of evidence	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	N/A
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Line 343-351
	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Line 354-360
	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Line 362-371 Table 2
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Line 374-383 e.g., 397-405
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Line 481-489
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Line 481-489
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Line 379-383 Line 394-396 Line 403-405 Line 478-480
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Line 136-138
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Line 136-138
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	N/A
Support Competing interests	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Line 518-519
	26	Declare any competing interests of review authors.	Line 517
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Line 514-516



