

Alberto Calleja Romero

Respuestas de la variabilidad de la
frecuencia cardiaca, tensión y
rigidez arterial ante las carreras a
pie de larga distancia.

Director/es

Vicente Rodríguez, Germán
Garatachea Vallejo, Nuria

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

RESPUESTAS DE LA VARIABILIDAD DE LA
FRECUENCIA CARDIACA, TENSIÓN Y RIGIDEZ
ARTERIAL ANTE LAS CARRERAS A PIE DE LARGA
DISTANCIA.

Autor

Alberto Calleja Romero

Director/es

Vicente Rodríguez, Germán
Garatachea Vallejo, Nuria

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud y del Deporte

2021



RESPUESTAS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA, TENSION Y RIGIDEZ ARTERIAL ANTE LAS CARRERAS A PIE DE LARGA DISTANCIA

TESIS DOCTORAL

Doctorando: Alberto Calleja Romero
Directores: Dra. Nuria Garatachea Vallejo
Dr. Germán Vicente Rodríguez



1542

**Universidad
Zaragoza**

Departamento de
fisiatría y enfermería

ABREVIATURAS.

AF	Alta frecuencia
BF	Baja frecuencia
CEICA	Comité de ética en la investigación clínica de Aragón
cfVOP	Velocidad de la onda de pulso carótida-femoral
CLD	Carrera de larga distancia
DME	Diferencia de medias estandarizada
ECG	Electrocardiograma
FC	Frecuencia cardiaca
FC_{res}	Frecuencia cardiaca de reserva
FPG	Fotopletismografía
IA	Índice de aumento
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
NN	Intervalos R-R de un electrocardiograma normales
P_{AF}	Potencia en la banda de alta frecuencia
P_{BF}	Potencia en la banda de baja frecuencia

P_{BFn}	Potencia en la banda de baja frecuencia normalizada
P_{MBF}	Potencia en la banda de muy baja frecuencia
pNN50	Porcentaje de intervalos R-R normales que difieren en más de 50 ms
ppm	Pulsaciones por minuto
P_{UBF}	Potencia en la banda de ultrabaja frecuencia
RMSSD	Raíz cuadrada de la media de las diferencias al cuadrado entre los intervalos RR
RR	Intervalo entre ondas R consecutivas de un electrocardiograma
SDNN	Desviación estándar de los intervalos NN
SDSD	Desviación estándar de las diferencias sucesivas entre intervalos NN
SN	Sistema nervioso
SNA	Sistema nervioso autónomo
u.n	Unidades normalizadas
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
VO₂max	Máximo consumo de oxígeno
VOP	Velocidad de la onda de pulso

RESUMEN.

La participación en carreras a pie de larga distancia no ha dejado de crecer durante los últimos años. Además, el número de maratones y ultramaratones celebrados cada año viene aumentando de manera constante durante las últimas décadas, experimentando un crecimiento casi exponencial en los últimos años. Esto implica que, cada año, un mayor número de personas de nivel aficionado se exponen a los efectos de un ejercicio extenuante y de larga duración, como es el que caracteriza a las carreras de larga duración. Por ello, el estudio de los efectos fisiológicos que puede suponer la participación en este tipo de carreras se ha convertido en un ámbito de investigación con un interés también cada vez mayor. En este contexto, se hace necesario disponer progresivamente de un conocimiento más profundo y especializado en este ámbito, ya que cada vez afecta a un mayor número de personas, y con un perfil más heterogéneo.

El estudio de las respuestas de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, la tensión y la rigidez arterial a la participación en una carrera de larga distancia ofrece una perspectiva conjunta de los efectos que este tipo de ejercicio induce sobre el funcionamiento del sistema nervioso autónomo, el sistema cardiovascular, y la relación e interacciones que se producen entre los mismos. Adicionalmente, permite la identificación de la relación entre el rendimiento en la carrera y los efectos observados. Por lo tanto, el objetivo principal de esta Tesis Doctoral es analizar las respuestas agudas de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, la tensión y la rigidez arterial a las carreras de larga distancia.

Esta Tesis Doctoral incluye dos estudios diferenciados pero complementarios. Por un lado, se realizó una revisión sistemática con metaanálisis de la literatura científica existente, para ofrecer una visión general de los efectos de las carreras de larga distancia sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca, la tensión y la rigidez arterial, identificando las características de la carrera o los factores condicionantes metodológicos que puedan explicar la variación en la magnitud de dichos efectos. Para completarlo, se realizó un estudio experimental donde se monitorizó la

variabilidad de la frecuencia cardíaca antes, durante y después de una ultramaratón de montaña de 75 km.

La revisión sistemática de la literatura existente incluyó 52 artículos publicados, incluyendo en el metaanálisis los resultados de 48 estudios realizados en carreras de larga distancia. En relación a la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se observó una disminución en la mayoría de los índices considerados como marcadores de la actividad parasimpática, indicando un cambio en la actividad del sistema nervioso autónomo hacia un predominio simpático. En cuanto a la tensión y rigidez arterial, se encontró una caída tanto en la tensión sistólica como diastólica, unida a una disminución en la rigidez arterial central, evaluada a través de la velocidad de la onda de pulso en la aorta.

El estudio experimental se realizó con 8 corredores aficionados participantes en la ultramaratón de 75 km *Canfranc-Canfranc*. Los resultados de este estudio mostraron que una modulación simpática elevada antes de la carrera podría predecir un peor rendimiento posterior en la misma. Sin embargo, una menor activación simpática durante la segunda mitad de la carrera significó un ritmo más lento durante este tramo de la misma.

En conclusión, los resultados de esta Tesis Doctoral confirman que las carreras de larga distancia inducen respuestas agudas sobre la actividad del sistema nervioso autónomo, siendo éstas observables en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la tensión y la rigidez arterial. Además, se ha demostrado que tanto las características de la carrera como la intensidad a la que se corre influyen en la magnitud de estos cambios.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.	3
RESUMEN.	5
1. INTRODUCCIÓN.	10
1.1. CARRERAS A PIE DE LARGA DISTANCIA.	11
1.1.1. Contextualización.	11
1.1.2. Características de las carreras de larga distancia.	13
1.1.2.1. Distancia.	14
1.1.2.1.1. Distancias inferiores a maratón.	14
1.1.2.1.2. Maratón.	15
1.1.2.1.3. Ultramaratón.	17
1.1.2.2. Otras características.	19
1.1.3. Demandas, respuestas y adaptaciones fisiológicas.	20
1.2. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y SU PAPEL EN LA REGULACIÓN CARDIACA.	25
1.2.1. Sistema nervioso simpático y parasimpático.	26
1.2.2. Variabilidad de la frecuencia cardiaca.	27
1.2.2.1. Concepto, variables, y relación con el sistema nervioso autónomo.	27
1.2.2.2. Métodos de análisis en el dominio del tiempo.	29
1.2.2.3. Métodos de análisis en el dominio de la frecuencia.	30
1.2.2.4. Métodos no lineales.	32
1.2.2.5. Medición y valores de referencia.	36
1.2.2.6. Aplicación práctica en la monitorización de deportistas.	40
1.2.2.7. Aplicación específica en las carreras de larga distancia.	44
1.3. SISTEMA VASCULAR Y VARIABLES HEMODINÁMICAS.	46
1.3.1. Presión sanguínea y rigidez arterial.	46
1.3.1.1. Medición de la rigidez arterial y valores de referencia.	49
1.3.1.1.1. Conceptos básicos y nociones generales.	49
1.3.1.1.2. Dispositivos utilizados para la medición.	50
1.3.1.1.3. Valores de referencia.	54
1.3.2. Rigidez arterial y ejercicio físico.	55
1.3.2.1. Mecanismos.	55
1.3.2.2. Respuestas al ejercicio.	57

1.3.2.3.	Adaptaciones al ejercicio.	58
1.3.2.4.	Aplicación específica en las carreras de larga distancia.	59
1.4.	RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO, LA TENSIÓN ARTERIAL, Y LA RIGIDEZ ARTERIAL.	61
2.	HIPÓTESIS.	63
3.	OBJETIVOS.	65
4.	METODOLOGÍA GENERAL.	67
5.	METODOLOGÍA ESPECÍFICA, RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	72
5.1.	Artículo de revisión: Efectos de las carreras de larga distancia en la VFC y la rigidez arterial: una revisión sistemática con metaanálisis.	73
5.2.	Artículo original: Efectos de una ultramaratón de montaña de 75 km sobre la VFC en corredores aficionados.	131
5.3.	DISCUSIÓN GENERAL.	155
5.3.1.	Fortalezas y limitaciones.	159
6.	CONCLUSIONES.	163
7.	PRINCIPALES APORTACIONES DE LA TESIS DOCTORAL.	166
8.	BIBLIOGRAFÍA.	168
9.	ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.	183
9.1.	Tablas	184
9.2.	Figuras	184
	AGRADECIMIENTOS.	186
	ANEXOS.	190
	ANEXO I: RESOLUCIÓN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA).	191
	ANEXO II: DIAGRAMA DE FLUJO DE LA SELECCIÓN DE PARTICIPANTES PARA EL ESTUDIO EXPERIMENTAL.	192
	ANEXO III: DOCUMENTOS UTILIZADOS EN LA FASE DE RECLUTAMIENTO Y AGRADECIMIENTO A PARTICIPANTES.	193
	Carta de invitación a participar en el estudio.	193

Correo de confirmación de participación en el estudio. _____	196
Correo de información de no participación en el estudio. _____	198
Documento de información para el participante en el estudio. _____	199
Consentimiento informado. _____	201
Correo electrónico de agradecimiento por la participación _____	202
Modelo de informe entregado al participante. _____	203

**ANEXO IV: CUESTIONARIO UTILIZADO PARA LA RECOGIDA DE DATOS DE
LOS CORREDORES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO. _____ 209**

ANEXO V: ACCIONES DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA _____ 212

Participación en el concurso nacional #HiloTesis _____	212
Hilo divulgativo presentado _____	212
Clasificación para la fase final nacional _____	221
Artículo divulgativo publicado en el periódico <i>Heraldo de Aragón</i> _____	225

1. INTRODUCCIÓN.



1.1. CARRERAS A PIE DE LARGA DISTANCIA.

1.1.1. Contextualización.

La carrera a pie es una actividad natural para el ser humano, y se cree que sus raíces podrían ser tan antiguas como el origen de nuestra especie. De acuerdo con las evidencias fósiles estudiadas durante los últimos años, la actividad de correr largas distancias de manera mantenida durante un largo período de tiempo podría remontarse al origen del género 'Homo' (aproximadamente hace 2 millones de años). De hecho, recientemente se descubrió en Atapuerca el metatarso de un individuo perteneciente a la especie *Homo Antecessor* (hace 900 000 años aproximadamente) con evidencia de una fractura por estrés en el metatarso, llegando a la conclusión de que esta se había producido por un impacto repetitivo asociado a la mecánica de la carrera mantenida durante largos periodos de tiempo (1). Esta misma evidencia fósil indica que la carrera de larga distancia ha sido una actividad fundamental en la evolución del ser humano, al tener un importante papel en actividades básicas para la supervivencia, tales como la caza y la búsqueda de alimentos. Así, se cree que las demandas fisiológicas y mecánicas de esta actividad han podido ser un factor importante en el desarrollo de la forma y funcionamiento del cuerpo humano que conocemos actualmente (2).

A pesar de la tradicional creencia de que las capacidades motrices del ser humano son muy inferiores a las de otros mamíferos en cuanto a fuerza, potencia, agilidad o velocidad, hay que señalar que en realidad nuestra especie destaca en su capacidad para correr largas distancias a velocidades relativamente altas, en comparación con otras especies animales (3). De esta manera, las carreras de larga distancia podría explicarse como un fenómeno natural, tratándose simplemente de una manifestación moderna de uno de los rasgos característicos y definitorios de nuestra especie (4).

De acuerdo con los registros históricos, existe cierto consenso en considerar la gesta del soldado griego *Filípides*, en el contexto de la conocida como “*Batalla de Marathon*” (año 490 antes de Cristo), como la primera carrera de larga distancia (CLD) documentada de la historia occidental (5, 6). Sin embargo, en contra de la creencia popular, esta carrera no consistió en recorrer la distancia de Marathon a Atenas, puesto que en realidad *Filípides* fue enviado desde Atenas hasta Esparta para luego regresar, realizando los aproximadamente 450 km del trayecto de ida y vuelta en 3-4 días (6, 7). En la era moderna, se cree que las CLD con objetivo puramente recreativo tuvieron su origen en Gran Bretaña durante el siglo XVII, de acuerdo a los registros del “*Diario de Samuel Pepys*” del año 1663 (5). Desde entonces, la popularidad de estas carreras, y la cantidad de personas participantes en las mismas, han ido aumentando progresivamente. La inclusión de una carrera denominada “maratón” de 40 km (la distancia desde Marathon a Atenas) en los primeros juegos olímpicos de la era moderna (1896) supuso la consolidación de esta prueba atlética que, desde que aumentó su distancia a 42.2 km en las olimpiadas de Londres de 1908, se ha mantenido inamovible hasta nuestros días.(5)

Es preciso señalar, además, que la práctica de la carrera hoy en día ha traspasado el umbral del atletismo como modalidad deportiva, convirtiéndose en una actividad que atrae a una gran cantidad de corredores aficionados. Esto implica, entre otras cosas, que el perfil mayoritario de personas que participan en CLD, es el del corredor aficionado, y no el del atleta de rendimiento que, aunque también participa, supone una minoría respecto al total de participantes (8). A modo de ejemplo ilustrativo, en la Figura 1 se puede observar el número de registros de tiempo de llegada en la maratón que podrían considerarse de alto nivel competitivo, en relación con el número registros que podrían considerarse de nivel aficionado, en una muestra de 9 789 093 participaciones recogida de 6888 maratones (9).

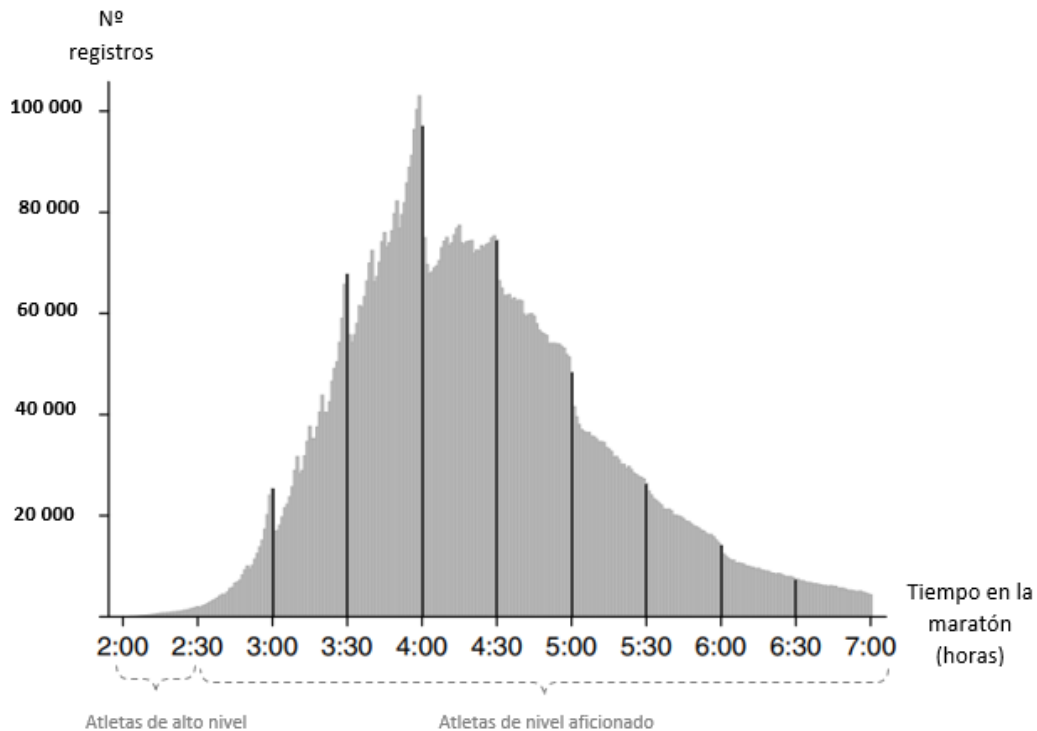


Figura 1: Número de registros por tiempo de finalización en la maratón. Se ha tomado como referencia el tiempo de 2:30 horas por ser el límite en el que se encuentran los 500 mejores atletas tanto como masculinos como femeninos en el ranking mundial de esta prueba (10). Adaptado de Allen et al (9).

Tomando en consideración lo anteriormente expuesto, podemos afirmar que la práctica de la carrera en general, y de las CLD en particular se ha convertido en un fenómeno social en auge, al que cada año se unen más personas (11).

1.1.2. Características de las carreras de larga distancia.

Las CLD pueden estar subdivididas en distintos tipos de carreras o eventos atendiendo a diferentes criterios. Por ejemplo, la organización *World Athletics*, anteriormente denominada *Asociación Internacional de Federaciones de Atletismo* (también conocida como IAAF), clasifica las carreras en pista como CLD a partir de los 3000 m (3000 m obstáculos, 5000 m lisos, y 10 000 m lisos),

y las carreras en ruta como: medias maratones, maratones, carreras de montaña, carreras ultra o carreras de trail (10).

En la literatura científica, cuando se describen y estudian estas carreras, también se pueden encontrar distintas subcategorías diferenciándolas fundamentalmente por la distancia, el tipo de terreno o superficie (pista de atletismo, asfalto, trail), o la altitud y/o desnivel (montaña, 'Skyrunning', 'Fell running') (12).

1.1.2.1. Distancia.

A pesar de que las particularidades del terreno por el que discurre la carrera, la altitud, y el desnivel suponen retos y demandas diferentes para las personas que la corren, hay que señalar que la característica más comúnmente utilizada para la clasificación de las CLD es la distancia. En este sentido, el criterio que adoptan la mayoría de autores es el de distinguir entre las carreras de distancia inferior a la maratón (<42.2 km), la maratón clásica (42.2 km), y considerar ultramaratón a las carreras que superan dicha distancia (13, 14).

1.1.2.1.1. Distancias inferiores a maratón.

En atletismo, las carreras en pista por encima de los 3000 m se consideran de larga distancia. Sin embargo, en las carreras en ruta, la organización *World Athletics* únicamente reconoce a la media maratón como prueba oficial con una distancia inferior a la maratón (sin contar con la marcha o el campo a través, que serían modalidades diferentes) (10). Así, define a esta prueba como una carrera en ruta de 21.1 km, siendo exactamente la mitad de distancia de una maratón (10).

La media maratón es una de las CLD que más ha crecido en popularidad en los últimos años. Por ejemplo, en Estados Unidos, el número de participantes en media maratón aumentó de

aproximadamente 482 000 participantes en el año 2000, a 2 046 600 participantes en el año 2014 (15). En Europa, en una muestra analizada por Knechtle et al. (16) de 508 018 personas que participaron en CLD en ruta entre 1994 y 2014 observaron que la participación femenina en media maratón era 12.3 veces superior a la de maratón (125 894 frente a 10 205, respectivamente), y la participación masculina 7.5 veces mayor en media maratón que en maratón (328 430 frente a 43 489, respectivamente). En esta misma muestra se encontró una mayor participación masculina (72% de hombres frente a 28% de mujeres), con una edad media de 41.4 años, tanto en hombres como en mujeres.

La velocidad de carrera promedio de las personas que finalizaron una media maratón en Estados Unidos en el año 2015 fue de $10.29 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$, lo que establece una duración media de la carrera en 123 minutos (17), y muestra que el perfil mayoritario de participantes es el de personas aficionadas, lejos de los $22.02 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ de velocidad a la que se corrió al establecer el récord mundial, actualmente de 57 minutos y 32 segundos (10).

1.1.2.1.2. Maratón.

Las maratones son definidas como carreras en ruta, generalmente por asfalto, que cubren una distancia estandarizada de 42.2 km (10). Se trata de una prueba atlética incluida en el programa olímpico. Sin embargo, también es una prueba practicada anualmente por millones de personas deportistas aficionadas, fruto de la organización, en distintos lugares de todo el planeta, de las conocidas como “maratones de ciudad” (8). La popularidad de este tipo de carreras ha ido aumentando de manera creciente desde finales del siglo XX. Como muestra, en la figura 2 se puede apreciar el crecimiento que han experimentado las maratones, tanto en número de eventos como en número de personas que han cruzado la línea de meta (popularmente conocidos como ‘*finishers*’) durante las últimas décadas. Cabe destacar, además, que este crecimiento se ha

disparado en los últimos años. Así, podemos ver que del año 1999 al año 2016 el número de *finishers* ha pasado de 412 889 a 2 140 803, es decir, se ha multiplicado por 5 (18).

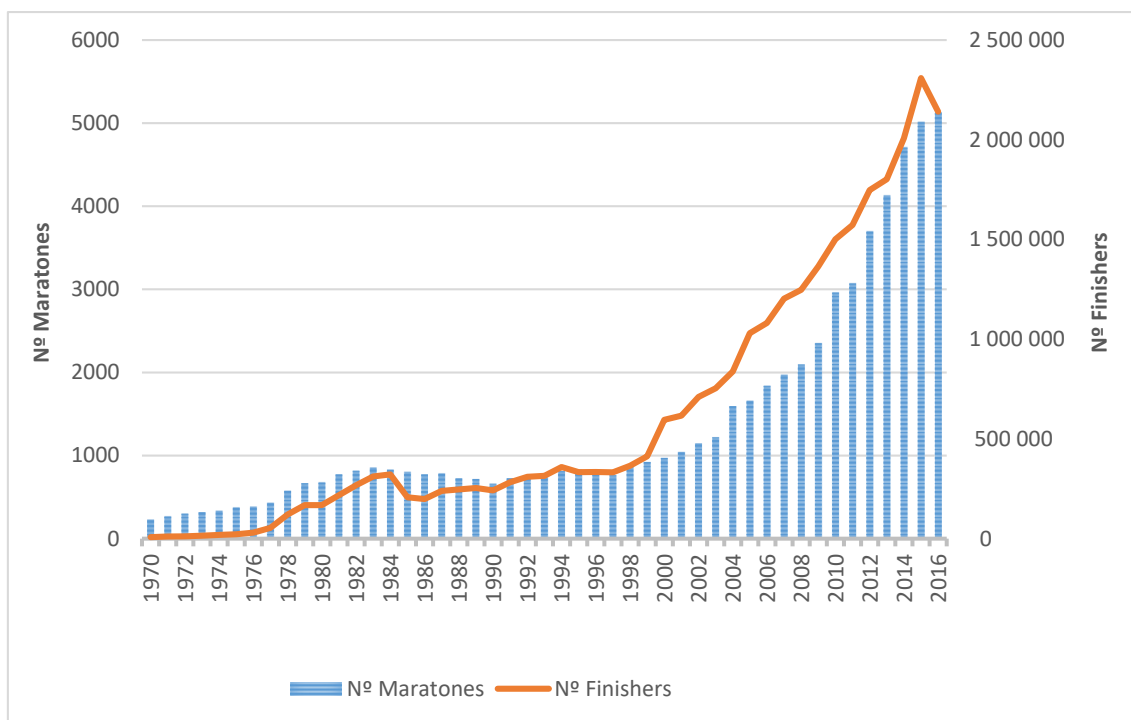


Figura 2: Número de maratones celebradas y de personas que han cruzado la línea de meta (*finishers*) en el mundo, desde el año 1970 hasta el año 2016. Elaboración propia a partir de los datos ofrecidos por la ‘*Association of Road Racing Statisticians*’(18).

Actualmente, el perfil de las personas que corren una maratón es muy variado. Un análisis demográfico de 314 865 corredores participantes en alguna de las 108 maratones analizadas llevado a cabo por Leyk et al. (19) reveló que el perfil mayoritario eran hombres (82% del total), de nivel aficionado, y de edad comprendida entre los 37.5 y los 42.5 años. En la figura 3 se puede observar el análisis demográfico por sexo y edad de este estudio.

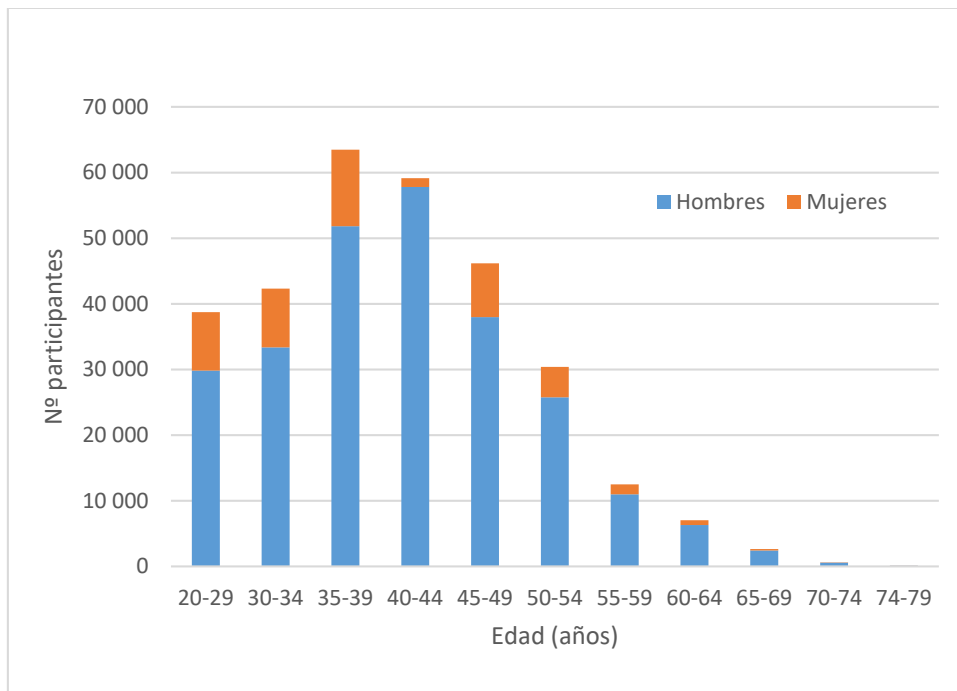


Figura 3: Número de participantes por sexo y franja de edad en un estudio demográfico donde se analizaron 108 maratones realizados en Alemania. Elaboración propia a partir de los datos de Leyk et al. 2009. (19)

1.1.2.1.3. Ultramaratón.

Como se ha señalado anteriormente, es habitual considerar ultramaratón a las carreras con una distancia mayor a la de la maratón (>42.2 km) (13, 14). Las distancias más típicas en las ultramaratones suelen ser de 50 km, 50 millas (80 km), 100 km, y 100 millas (161 km) (6, 14). En el caso de las ultramaratones, su popularidad es algo más reciente que la de las maratones, pero igualmente hay que señalar que el crecimiento en número de eventos y participantes durante los últimos 25 años ha sido exponencial (6). Sin embargo, a efectos comparativos, las maratones siguen siendo mucho más populares. A modo de ejemplo, el número de personas que corrieron una ultramaratón en Estados Unidos en el año 2019 fue aproximadamente una cuarta parte del número de personas que corrieron una maratón (14). Como muestra, en la figura 4 se puede apreciar el crecimiento que ha experimentado el número de participantes en ultramaratones en el

mundo durante los últimos años. En esta misma figura también puede observarse que en los últimos años la participación de las mujeres ha ido aumentando a mayor ritmo que la de los hombres, reduciendo de manera progresiva la diferencia de participantes entre ambos sexos.

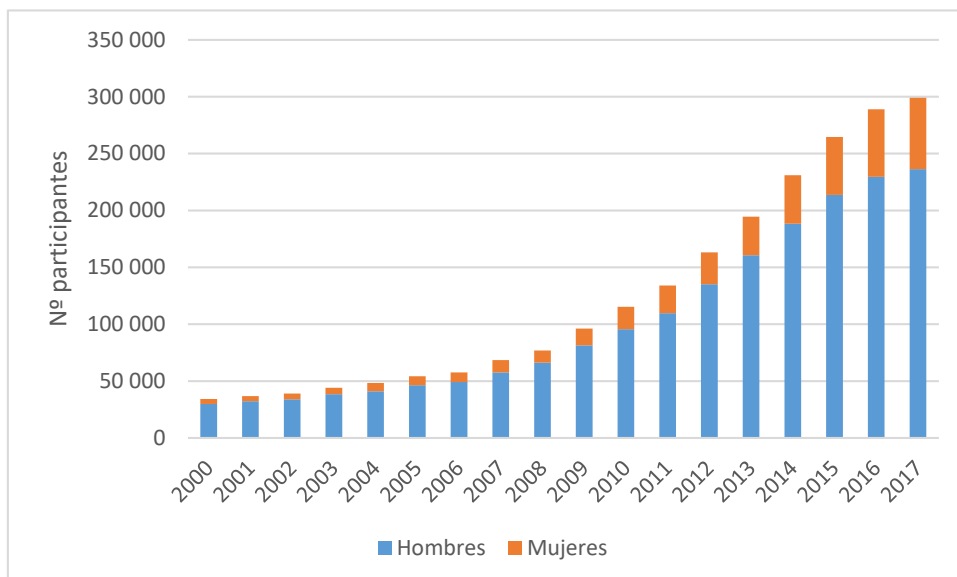


Figura 4: Número de personas por sexo que han participado en una ultramaratón desde el año 2000 hasta el año 2017. Elaboración propia a partir de los datos ofrecidos por Scheer, 2019 (6).

En cuanto al perfil de la persona que corre este tipo de carreras, de acuerdo con los datos presentados por Scheer (6) sobre una base de 1 042 156 deportistas que participaron en 43 067 ultramaratones, es el de una persona mayor de 35 años, y con un ratio de 2.4:1 de hombres:mujeres. Estos datos son confirmados en la revisión de Knechtle et al. (20) que muestran un perfil de edad media de aproximadamente 45 años, y añaden además, que el mejor rendimiento en este tipo de carreras se registra en participantes de entre 35-45 años. Curiosamente, la edad de mejor rendimiento se incrementa a medida que las carreras son más largas o de mayor duración. De acuerdo con estos datos, se puede concluir que el perfil típico de la persona que corre ultramaratones es de mayor edad que el que se encuentra en maratón, y que su pico de rendimiento también se alcanza más tarde (aproximadamente a los 35 años en ultramaratón (20) frente a aproximadamente los 30 años en maratón (21)).

1.1.2.2. Otras características.

Dentro de las carreras que cumplen con el requisito principal de la distancia para poder ser catalogadas como CLD, según se ha señalado anteriormente, es posible establecer subclasificaciones adicionales en función de otras características, como el tipo de terreno, el desnivel o la altitud sobre la que discurre su trazado.

Respecto al tipo de terreno, las CLD pueden discurrir sobre una pista de atletismo, asfalto o desarrollarse en un entorno natural como montañas, bosques, llanuras, desiertos, etc., con la posibilidad de discurrir sobre varios tipos de superficie (arena, caminos de tierra, senderos forestales, senderos de nieve, etc.) (10). A este respecto, las carreras que se desarrollan en un entorno natural, y cuyo recorrido sobre terreno asfaltado o cimentado es inferior al 20% del total, son catalogadas como carreras de trail (10, 22).

En cuanto a las características de desnivel y altitud, ambas también son determinantes para la clasificación de las CLD en otros subgrupos, como pueden ser las carreras de montaña, el *Skyrunning* o el *Fell running*. Las carreras de montaña se desarrollan en una gran variedad de distancias, ascensos, descensos y terrenos. Las distancias varían desde carreras cortas de 15 minutos hasta largas caminatas de varias horas. No requieren la utilización de equipamiento específico, como podría ser el de alpinismo, sin embargo, el uso de bastones puede estar permitido, a criterio de la organización de la carrera, que podrá recomendar o imponer otro tipo de equipamiento obligatorio debido a las condiciones que se espera encontrar durante la carrera, y que permita evitar una situación de peligro o, en caso de accidente, avisar y esperar la llegada de ayuda en condiciones de seguridad. El desnivel medio debe incluir un mínimo del 5%, y no superar el 25%, siendo lo más frecuente un desnivel positivo medio de aproximadamente 10-15% (10, 12). Las carreras de *Skyrunning* deben discurrir en un entorno de montaña por encima de los 2000 m de altitud sobre el nivel del mar, o tener como mínimo un desnivel medio del 6% en todo el recorrido, en cuyo caso podrían discurrir por debajo de dicha altitud (23). El *Fell running* es

una disciplina de carrera que tiene lugar sobre entorno natural, y que a menudo incluye el requisito de salvar desniveles importantes. El recorrido de estas carreras no suele estar delimitado ni señalizado, de manera que las personas que las corren deben llegar de un punto de control a otro siguiendo la ruta que consideren más adecuada, siendo esta la principal diferencia con las carreras de montaña (12, 24).

Así, una carrera catalogada como CLD por su distancia puede, además, encontrarse clasificada dentro de otros subgrupos de carreras. Por ejemplo, una ultramaratón puede ser, además, una carrera de trail si su recorrido discurre en un entorno natural, y adicionalmente también ser una carrera de montaña si cuenta con un desnivel positivo medio superior al 5%.

1.1.3. Demandas, respuestas y adaptaciones fisiológicas.

Completar una CLD, y en particular una dentro de la categoría de las de mayor distancia, como son las maratones o ultramaratones, implica la realización de un esfuerzo físico extenuante de larga duración y alta intensidad (20, 25). Además, la preparación para poder participar con éxito en este tipo de carreras conlleva un alto volumen de entrenamiento de resistencia, consistente en su mayoría en ejercicio de carácter aeróbico, y que sobrepasa ampliamente las cantidades mínimas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (26, 27). En este sentido, a pesar de que los efectos beneficiosos del ejercicio aeróbico para la salud cardiovascular están suficientemente documentados (28), actualmente existe un cierto debate sobre la existencia de un límite de volumen de ejercicio a partir del cual los beneficios dejarían de producirse, e incluso disminuirían, dando lugar a la conocida como “*hipótesis de ejercicio extremo*” (29). Esta hipótesis propone que la dosis-respuesta entre volúmenes de actividad física y riesgo cardiovascular estaría caracterizada por una curva en forma de “U” o de “J” invertida, donde volúmenes extremos de ejercicio podrían causar un detrimento de la salud cardiovascular (ver figura 5). Esto, unido a que esta hipótesis también ha sido propuesta de manera específica en algunos estudios, tanto

transversales como longitudinales realizados en corredores de resistencia (30-32), ha atraído el interés de la comunidad científica, y el número de estudios sobre aspectos fisiológicos de las CLD se ha incrementado durante los últimos años (14). Sin embargo, todavía hace falta una mayor evidencia para consolidar los nuevos hallazgos científicos (33).

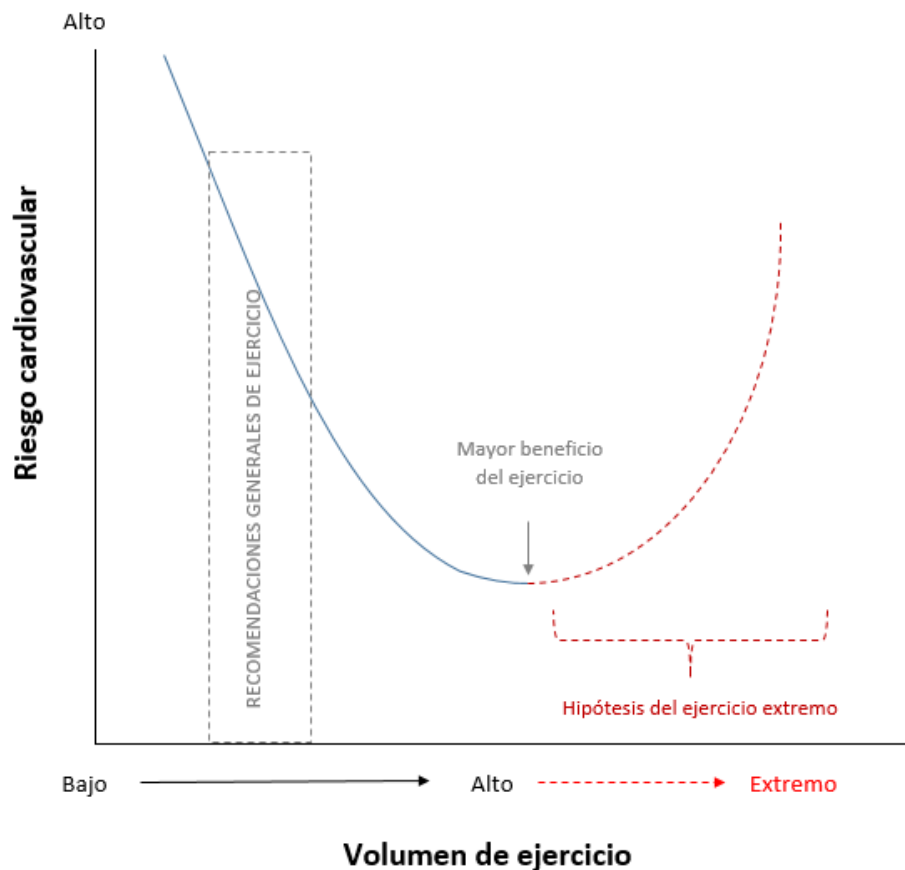


Figura 5: Hipótesis del ejercicio extremo y su relación con el riesgo cardiovascular. Adaptado de Eijsvogels et al (29).

La práctica del ejercicio de alta intensidad y larga duración, inherente a las CLD, conlleva una serie de demandas fisiológicas que, dada su magnitud y mantenimiento durante un período relativamente largo de tiempo, dan lugar a respuestas fisiológicas observables en las personas que participan en estas carreras, y deben tenerse en cuenta por las consecuencias que pueden tener sobre la salud. De hecho, las CLD se consideran por la comunidad científica, como un modelo excepcional para el estudio de las respuestas fisiológicas ante una carga fisiológica extrema y al

estrés (13). Entre las modificaciones fisiológicas agudas que se han descrito en participantes de CLD se incluyen: daños en los tejidos (principalmente musculoesqueléticos), alteraciones en biomarcadores indicadores de procesos patológicos en hígado y riñones, problemas relacionados con el tracto digestivo, cambios hormonales, y alteraciones cardiovasculares. Sin embargo, estas modificaciones suelen ser transitorias, volviendo a sus estados basales al finalizar la carrera o a las pocas horas después de finalizarla (20).

Por otro lado, también se han descrito adaptaciones crónicas en personas que participan regularmente en CLD, y que han llamado la atención de la comunidad médica y científica. El estudio de estas modificaciones observadas, en ocasiones con carácter fisiopatológico, ha llevado a un llamamiento a la prudencia a la hora de valorar la participación en estas carreras (30-32).

La Gerche et al. (30) evaluaron la función cardíaca de 40 personas deportistas aparentemente sanas después de participar en alguno de los cuatro eventos competitivos de resistencia seleccionados para el estudio. Los cuatro eventos fueron elegidos para representar un aumento progresivo en la duración del ejercicio, y fueron los siguientes: maratón a pie (n = 7; duración media: 2 h 59 min), triatlón de media distancia (n = 11; duración media: 5 h 24 min), carrera ciclista de montaña (n = 9; duración media: 8 h 5 min), triatlón de larga distancia (n = 13; duración media: 10 h 52 min). Los autores encontraron un aumento en el tamaño del ventrículo derecho del corazón, asociado a una función sistólica deteriorada, después del ejercicio en los cuatro eventos. Adicionalmente, encontraron que la reducción en la función del ventrículo derecho se correlacionó con la duración de la carrera, es decir, a mayor duración de la carrera, mayor reducción en los índices de la función ventricular derecha estudiados (fracción de eyección, cambio fraccional de área, velocidad pico sistólica del anillo tricúspide, pico de tensión global e índice de tensión sistólica máxima) al finalizar la misma. Sin embargo, los valores alterados recuperaron la normalidad al cabo de una semana del evento. Ante estos resultados, los autores hipotetizaron con la posibilidad de que la repetición y acumulación de episodios similares de ejercicio de larga duración y alta intensidad podría provocar el desarrollo de una miocardiopatía del ventrículo derecho. Sin embargo, aunque esta hipótesis debe ser tomada en consideración, los

efectos a largo plazo sobre la función ventricular derecha todavía requieren de un mayor estudio para poder confirmar, matizar o rechazar esta hipótesis (34, 35).

Por otro lado, Mohlenkamp et al. (31) estudiaron a 108 hombres aparentemente sanos de más de 50 años que habían completado por lo menos cinco maratones durante los últimos 3 años y observaron que, tras un período de seguimiento de 21 meses, la incidencia de eventos cardiovasculares fue similar a la de una población con enfermedad coronaria establecida (en este caso fueron cuatro eventos cardiovasculares, ninguno de ellos con resultado de muerte). Hay que señalar que a las cuatro personas que sufrieron un evento cardiovascular se les había detectado en la evaluación inicial un nivel de calcificación de la arteria coronaria ≥ 100 en la escala de Agatston, que puede interpretarse como un nivel avanzado de arteriosclerosis coronaria (36). Sin embargo, con estos datos, tal y como señalan Schemermund et al. (37) en respuesta a los resultados de este estudio, lo único que se mostró con seguridad es una alta prevalencia de arteriosclerosis coronaria avanzada en hombres mayores de 50 años que corren maratones. Adicionalmente muestra que la participación en carreras de larga distancia en hombres de esta edad no ha supuesto un factor preventivo para esta enfermedad cardiovascular. En cualquier caso, los mismos autores señalan que el debate sobre el papel de estas carreras como causante de la enfermedad debe seguir abierto.

En la misma línea de resultados que llaman a mostrar precaución con respecto a la práctica de la carrera de larga duración y alta intensidad está el '*Estudio del corazón de la ciudad de Copenhague*' (32) que, sobre una muestra de 1098 personas corredoras aficionadas y aparentemente sanas, mostró que la tasa de mortalidad por todas las causas fue menor en aquellas que corrían hasta 2.5 horas semanales respecto a las personas sedentarias emparejadas como controles, pero que dicha tasa fue la misma entre las personas sedentarias y aquellas que realizaban 4 horas semanales o más de entrenamiento de carrera. Sin embargo, en otros estudios prospectivos con cohortes mucho mayores, como el llevado a cabo por Lee et al. (38), que estudió a 55 000 adultos durante 15 años, se encontró que la tasa de mortalidad de las personas que practicaban regularmente la carrera era menor que la de las personas sedentarias de la misma edad, incluso aunque realizaran un volumen de entrenamiento mayor de 4 horas semanales.

Por otro lado, los estudios sobre mortalidad realizados con deportistas de élite no parecen confirmar la hipótesis del ejercicio extremo sino más bien al contrario. En un importante metaanálisis (n=42 807), Garatachea et al. (39) encontraron una tasa de mortalidad significativamente menor en deportistas de élite, tanto por causas cardiovasculares como por cualquier causa de muerte. Y en la misma línea se sitúa el metaanálisis realizado por Clarke et al. (40), que encontró que los medallistas olímpicos (n=15 174) vivieron 2.8 años de media más que los sujetos de control con los que se les comparó. Sin embargo, en ambos casos también es necesario señalar que la naturaleza observacional de los datos no permite establecer una clara relación causa-efecto.

Así, como se ha visto, a día de hoy no existe un posicionamiento claro sobre los posibles efectos positivos o negativos que las modificaciones fisiológicas inherentes a la participación en CLD puedan tener sobre la salud en general, y particularmente sobre la salud cardiovascular. La *Asociación Americana del Corazón*, en su último posicionamiento científico, respaldado por el *Colegio Americano de Medicina del deporte*, y la *Asociación de Rehabilitación Cardiovascular y Pulmonar* (33), concluye que a pesar de la evidencia sobre potenciales efectos negativos del ejercicio de larga duración y alta intensidad, los beneficios asociados al ejercicio físico en global superan los riesgos para la mayoría de la población. Sin embargo, siguen llamando a la prudencia a la hora de valorar el riesgo que puede suponer la participación en eventos de larga duración, como las CLD en determinadas situaciones y colectivos. Por ejemplo, teniendo en cuenta que el ejercicio parece aumentar de forma aguda, aunque transitoria, el riesgo relativo de muerte súbita y de infarto de miocardio, especialmente en hombres no acostumbrados al mismo, se recomienda que la adaptación al mismo se realice de manera progresiva, y no exponiéndose de manera súbita a una gran carga de ejercicio para la que no se está preparado (p.ej. no participar en una CLD si no se está preparado para ello). Adicionalmente, teniendo en cuenta que el ejercicio de alta intensidad y larga duración sí que parece estar asociado a una mayor mortalidad por todas las causas en personas con patologías cardiovasculares, se recomienda que las personas con este tipo de patologías que quieran realizar este tipo de ejercicio sean evaluados y aconsejados siguiendo

las recomendaciones actualizadas de las guías elaboradas por las sociedades médicas y científicas referentes en esta materia.

En cualquier caso, todavía es necesaria una mayor evidencia científica en este ámbito. Como se ha visto, la relación dosis-respuesta en cuanto a volumen e intensidad del ejercicio y los efectos sobre la salud aún no están claramente establecidos. En este sentido, las CLD representan un buen modelo de estudio para evaluar las respuestas fisiológicas inducidas por el ejercicio de larga duración e intensidad (13). Sin embargo, a pesar de que la investigación en este campo no es algo particularmente novedoso, las publicaciones científicas sobre este tipo de carreras aún son limitadas, en comparación con otros deportes (14). Esto hace que, a día de hoy, la investigación sobre las CLD se mantenga como un interesante campo activo para la investigación.

1.2. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y SU PAPEL EN LA REGULACIÓN CARDIACA.

El sistema nervioso (SN) autónomo (SNA) es la parte del SN central y periférico que se encarga de la regulación de las funciones involuntarias del organismo, del mantenimiento de la homeostasis interna y de las respuestas de adaptación ante las variaciones del medio externo e interno mediante la transmisión de impulsos nerviosos a todos los órganos del cuerpo. Estos impulsos ayudan a mantener el control reflejo de la función autónoma, permitiendo realizar ajustes rápidos, entre otros, en la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la reactividad vascular, la función intestinal, la función de la vejiga, los órganos sexuales, las pupilas, la sudoración y la termorregulación (41). Anatómicamente, se pueden distinguir tres partes: una parte central, una parte que procesa las señales entrantes del sistema periférico (sistema aferente), y una parte que genera estímulos a los órganos en respuesta a las señales recibidas (sistema eferente) (42).

De entre todos los subsistemas funcionales del SNA y su actividad en el organismo, la función que ejerce sobre el sistema cardiovascular es una de las más estudiadas, y se utiliza en las

valoraciones específicas del comportamiento del SNA debido a la facilidad de registrar sus bioseñales midiendo, por ejemplo, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca (42).

1.2.1. Sistema nervioso simpático y parasimpático.

Dentro del sistema eferente del SNA, tradicionalmente se distinguen dos componentes principalmente antagónicos, en base a sus diferencias anatómicas y funcionales: el SNA simpático, y el SNA parasimpático:

- El SNA simpático, también conocido como el “sistema de emergencia” (42), se activa y se convierte en predominante en situaciones en las que el organismo está recibiendo un estímulo estresor. Así, en situaciones de estrés, como el generado por el ejercicio físico, el SNA simpático estimula la liberación de los neurotransmisores adrenalina y norepinefrina, entre otros, provocando una respuesta sistémica que permite al organismo hacer frente a dicho estímulo, y que incluye, entre otros efectos específicos, un aumento en la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, y el gasto cardíaco (43).
- El SNA parasimpático, también conocido como el “sistema de reposo o de recuperación” (42), prevalece en situaciones de conservación de la energía, regeneración o recuperación física. El neurotransmisor que liberan los nervios parasimpáticos principalmente es la acetilcolina, y sus efectos incluyen, entre otros, una disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea (43). Hay que señalar que la inervación parasimpática del corazón está controlada principalmente por el nervio vago (41), y por ello, cuando se hace referencia a la actividad del SNA parasimpático sobre el sistema cardiovascular, en muchas ocasiones se menciona directamente la actividad vagal.

En estado de reposo, y en ausencia de estímulos estresores externos o internos, se ha observado que existe una predominancia del SNA parasimpático frente al SNA simpático en un ratio de 4:1. Sin embargo, al comenzar a realizar ejercicio físico se produce una retirada progresiva del SNA

parasimpático, a la vez que se produce un aumento en la actividad del SNA simpático, provocando un cambio en ese ratio, que llega a ser hasta de 1:4 en la predominancia parasimpático:simpático (44).

En la figura 6 se muestra un resumen esquemático de los principales efectos que provocan en el organismo los sistemas parasimpático y simpático:



Figura 6: Esquema simplificado de alguno de los efectos de la actividad del sistema nervioso autónomo parasimpático y simpático. Elaboración propia con imágenes libres de derechos, y adaptado de Singh et al. (43).

1.2.2. Variabilidad de la frecuencia cardíaca.

1.2.2.1. Concepto, variables, y relación con el sistema nervioso autónomo.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se define como la variación en la duración de los intervalos de tiempo entre latidos cardiacos sucesivos (45). El objetivo del análisis de la VFC es evaluar el ritmo sinusal modulado por el SNA. En la práctica, la onda P de un electrocardiograma, resultante de la despolarización auricular, es la actividad observable más cercana al impulso del nódulo sinusal (ver figura 7 (A)). Sin embargo, la relación señal/ruido de la onda P es claramente menos favorable que la del pronunciado complejo QRS y, por tanto, el período entre los latidos

del corazón suele evaluarse como la diferencia de tiempo entre los complejos QRS, por ser más fácilmente detectables (46). De esta manera, en la medición de la VFC se evalúan las diferencias de tiempo entre las ondas R sucesivas del electrocardiograma (ver figura 7 (B)).

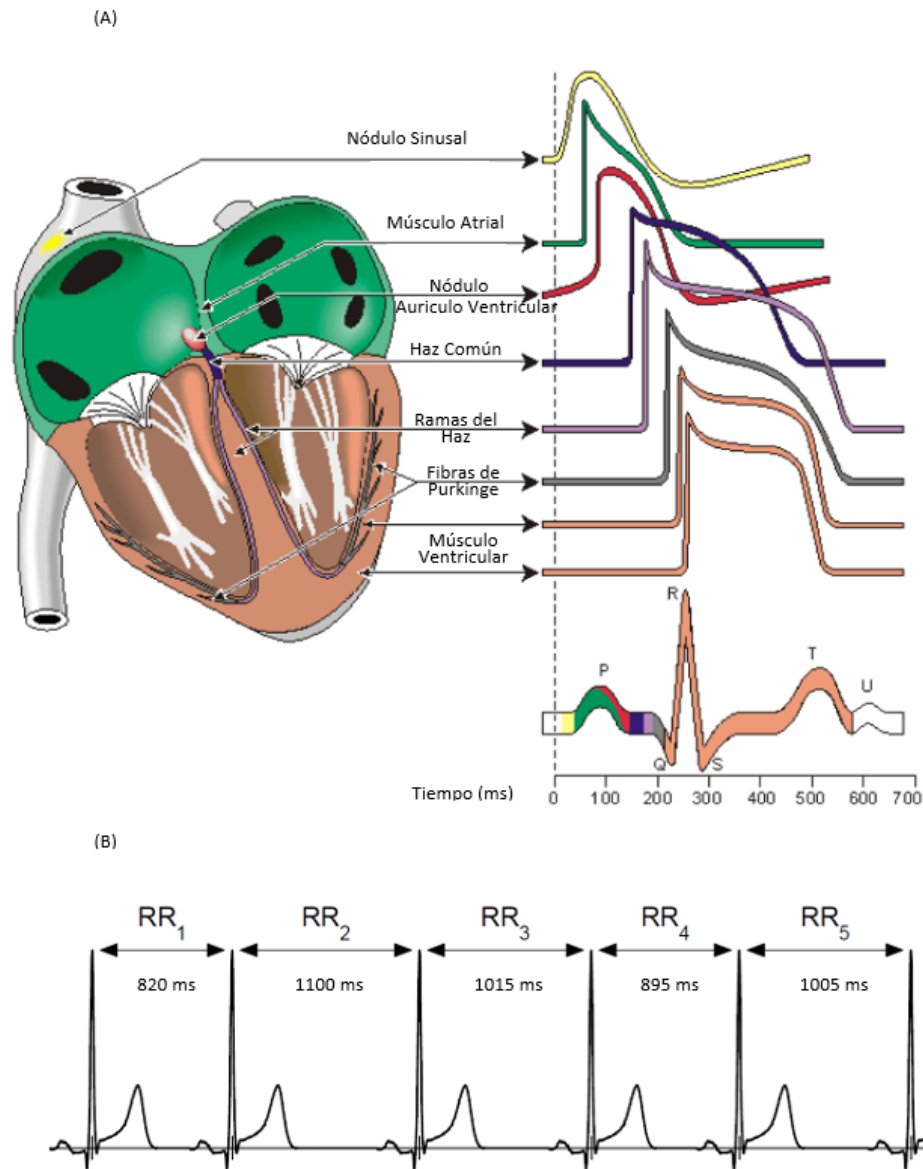


Figura 7: Electrofisiología del corazón. (A) Identificación de las ondas electrocardiográficas producidas por las distintas células especializadas del corazón. (B) Ejemplo de la variabilidad de tiempo entre ondas R sucesivas en un electrocardiograma. Adaptado de Tarvainen et al. (46).

Un corazón sano no es un metrónomo, y las variaciones entre latidos son complejas y no lineales, habiéndose propuesto la teoría matemática del caos como el modelo que mejor podría describirlas

(47). La VFC se produce como consecuencia de la regulación autónoma del corazón y del sistema circulatorio, siendo la acción equilibrada entre el SNA simpático y parasimpático la que regula esta variabilidad (48). Así, el interés por la medición y evaluación de la VFC radica en que está ampliamente aceptado que este parámetro representa un indicador cuantitativo de la actividad del SNA (42-44, 49).

Los criterios formales para el cálculo e interpretación de las distintas variables de la VFC fueron desarrollados por un grupo de trabajo conjunto entre la Sociedad Europea de Cardiología, y la Sociedad Norteamericana de Ritmo Cardíaco y Electrofisiología en el año 1996 (45), y actualizados en el año 2015 (50). Actualmente, existen más de 70 variables e índices que pueden ser calculados a partir del análisis de la VFC, y se agrupan en 3 métodos de análisis principales: en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia, y métodos no lineales (51).

Los métodos en el dominio del tiempo se basan en el comportamiento lineal de la frecuencia cardíaca (FC), y están asentados en los intervalos de tiempo transcurridos entre los intervalos R-R de un electrocardiograma. Los métodos en el dominio de la frecuencia descomponen la potencia de la señal electrocardiográfica en diversos componentes frecuenciales mediante algoritmos matemáticos (habitualmente la *Transformada de Fourier*). Finalmente, los métodos no lineales se basan en el comportamiento de la FC a modo de sistema caótico, y generalmente utilizan el gráfico de dispersión de *Poincaré* (45, 50).

A continuación, se explican las variables más utilizadas y de mayor interés en el campo de las ciencias del deporte.

1.2.2.2. Métodos de análisis en el dominio del tiempo.

Estos métodos evalúan las diferencias entre intervalos R-R normales (NN), excluyendo los latidos ectópicos o artefactos. Las variables más utilizadas son (51):

- R-R media: media del tiempo transcurrido entre latido y latido.
- SDNN: desviación estándar de los intervalos NN. Refleja todos los componentes cíclicos responsables de la variabilidad durante el período de registro, y se considera una estimación global de la VFC (45).
- RMSSD: raíz cuadrada de la media de las diferencias al cuadrado entre los intervalos RR adyacentes. Provee un indicador del control cardiaco vagal.
- pNN50: porcentaje de intervalos R-R normales que difieren en más de 50 ms. Indicador del control cardiaco vagal.

Se debe destacar que la RMSSD es la variable que se utiliza más habitualmente debido a que se considera que refleja en gran medida la actividad del SNA parasimpático, y se encuentra menos afectada que las otras variables por la duración del registro, la FC o la frecuencia respiratoria (43).

1.2.2.3. Métodos de análisis en el dominio de la frecuencia.

El análisis espectral de la potencia utilizado en estos métodos permite distinguir los componentes del ritmo cardiaco que se encuentran dentro de las diferentes bandas de frecuencia (ver figura 8).

Así, las oscilaciones del ritmo cardiaco se dividen en cuatro bandas de frecuencia (45):

- P_{UBF} : potencia en la banda de ultrabaja frecuencia (<0.0033 Hz). Refleja las oscilaciones circadianas, el metabolismo y el sistema renina-angiotensina. Sólo puede ser medido en registros de 24 h (51).
- P_{MBF} : potencia en la banda de muy baja frecuencia (de 0.0033 a 0.04 Hz). Refleja mecanismos de regulación de larga duración, la termorregulación y mecanismos hormonales (51). Su interpretación fisiológica en registros de corta duración (5 minutos) es ambigua, y por ello no se recomienda su utilización en este tipo de mediciones (45).
- P_{BF} : potencia en la banda de baja frecuencia (de 0.04 a 0.15 Hz). Se considera que refleja la actividad del SNA simpático (43). Sin embargo, su interpretación, especialmente en

registros de corta duración, a día de hoy aún es controvertida ya que también se ha argumentado que refleja la actividad combinada del SNA simpático y parasimpático (51), e incluso que es una zona representativa de la actividad barorreceptora, cuya regulación es casi completamente vagal (52).

- P_{AF} : potencia en la banda de alta frecuencia (de 0.15 a 0.4 Hz). Refleja el tono vagal. También se le denomina la “banda respiratoria” porque corresponde a las variaciones de la FC que corresponden con el ciclo respiratorio. La potencia en esta banda está influenciada por la respiración cuando la frecuencia respiratoria oscila entre los 9 y los 24 ciclos por minuto. De esta manera, cuando la respiración se mantiene entre estos límites, la VFC se mantiene entre los límites de esta frecuencia y, por tanto, es cuando refleja el tono vagal (51).

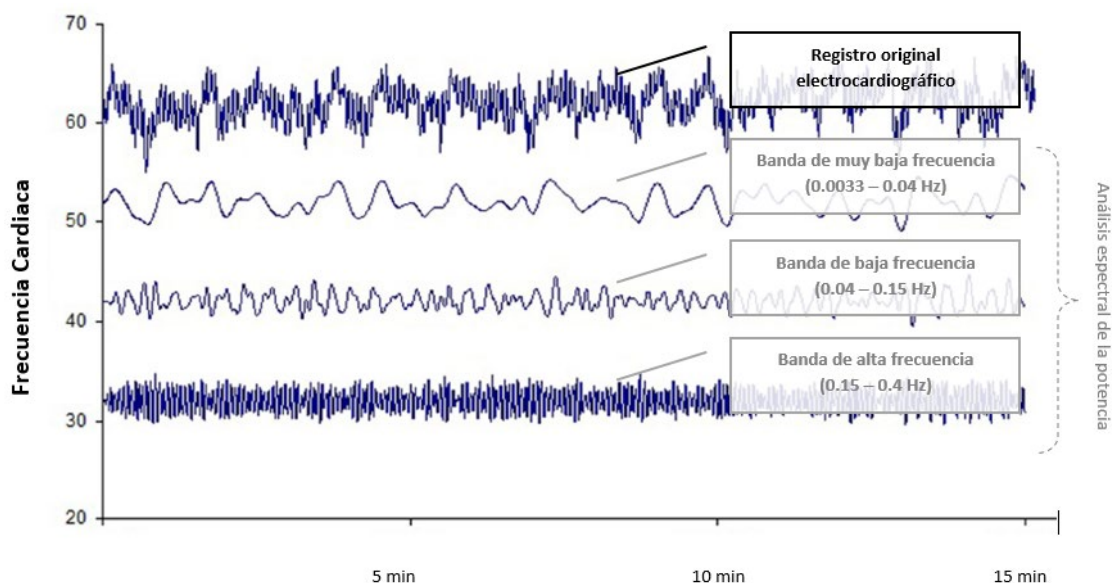


Figura 8: Ejemplo de registro de frecuencia cardíaca con descomposición de la onda electrocardiográfica mediante métodos en el dominio de la frecuencia en las bandas de muy baja, baja y alta frecuencia. Adaptado de Shaffer et al. (52).

Adicionalmente, uno de los índices más utilizados en la investigación y las ciencias biomédicas es el ratio BF/AF, ya que se considera que provee un indicador de la actividad simpática y parasimpática (tono vagal), también conocido como índice simpático-vagal (43). De acuerdo con

esta interpretación, un incremento en este índice indicaría un aumento en la modulación simpática, y una disminución del mismo, un aumento en la modulación parasimpática. Sin embargo, esta interpretación ha sido criticada en varias ocasiones principalmente porque, como se ha señalado anteriormente, la interpretación de la P_{BF} como indicador del SNA simpático es controvertida (47).

Los componentes de la P_{MBF} , P_{BF} y P_{AF} suelen expresarse en valores absolutos de potencia (ms^2), pero la P_{BF} y la P_{AF} también pueden expresarse en unidades normalizadas (u.n.), que representan el valor relativo de cada componente de potencia en relación a la potencia total (p.ej: $P_{BFnormalizada} = P_{BF}/(P_{BF}+P_{AF})$ (45). Esta representación en u.n. enfatiza el comportamiento controlado y equilibrado de las dos ramas del SNA, y además minimiza los efectos que podrían ejercer los cambios en la potencia total sobre estos valores (45).

1.2.2.4. Métodos no lineales.

Estos métodos surgieron a raíz de la acumulación de evidencia de que la FC se comporta a modo de sistema caótico. De manera muy simplificada, podemos decir que la *Teoría del Caos* describe la existencia de un orden subyacente en una secuencia de eventos aparentemente aleatoria. De esta manera, los métodos no lineales no miden la magnitud de la VFC, sino que ofrecen una estimación de su complejidad (53).

Uno de los métodos más simples y utilizados para describir la dinámica no lineal de la VFC es el *gráfico de dispersión de Poincaré*. Este sistema asigna cada intervalo R-R en relación al anterior como valor de una función (autocorrelación). De esta manera, el gráfico muestra las características cualitativas y cuantitativas de la VFC en una forma de elipse. Adicionalmente, se le añaden las desviaciones estándar transversales (SD1) y longitudinales (SD2) resultantes de la distancia entre la dispersión y los diámetros de la elipse (51) (ver figura 9). Como resultado, obtenemos las siguientes variables e interpretaciones (47):

- SD1: nos proporciona información sobre la variabilidad de los intervalos cardiacos a corto plazo, y se relaciona con la actividad barorrefleja. Su significado sería idéntico al de la RMSSD.
- SD2 nos informa sobre los cambios a corto y largo plazo, y se relaciona con la actividad barorrefleja, y la potencia en la baja frecuencia.
- Ratio SD1/SD2: mide el balance simpático-vagal cuando el registro se realiza durante un tiempo suficientemente largo, y hay activación simpática. Se relaciona con el ratio BF/AF.

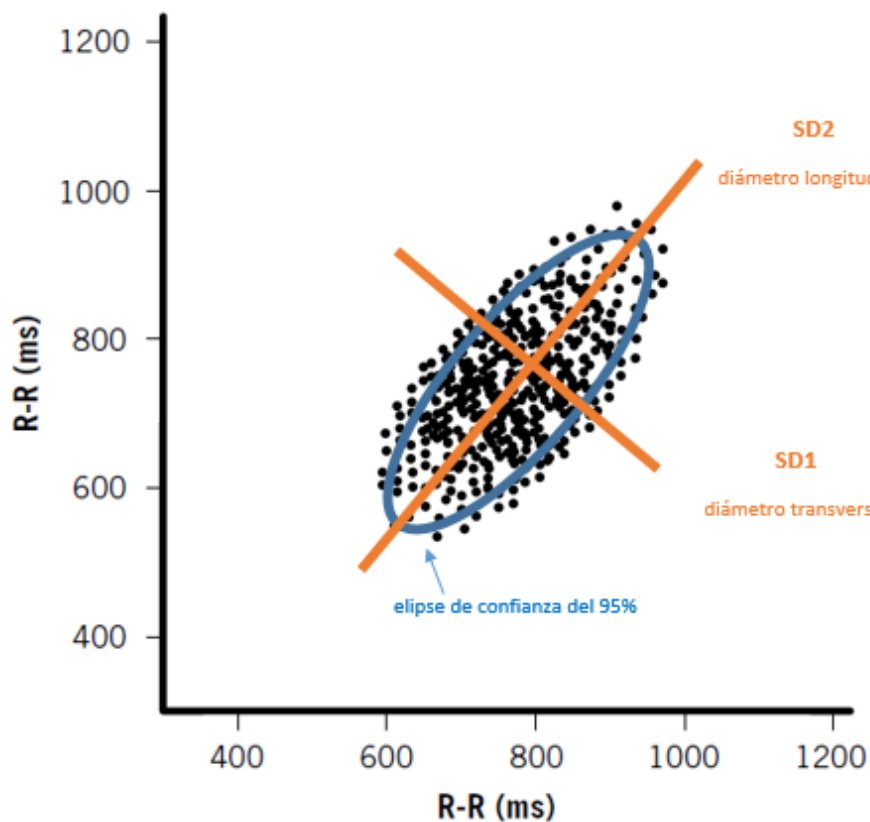


Figura 9: Ejemplo de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a través de un diagrama de Poincaré. Adaptado de Makivic et al. (54).

A modo de síntesis, se muestra a continuación una tabla resumen con las distintas variables de VFC y su interpretación fisiológica más aceptada:

Tabla 1: Resumen de las variables más comunes de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, y su interpretación fisiológica más aceptada.

Método de Análisis	Variable	Unidades	Descripción	Uso/Interpretación fisiológica
DOMINIO DEL TIEMPO	R-R media	ms	Tiempo medio transcurrido entre latidos adyacentes.	Base para el cálculo del resto de variables.
	SDNN	ms	Desviación estándar de todos los intervalos R-R.	Variabilidad de la frecuencia cardiaca en global.
	RMSSD	ms	Raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos R-R adyacentes al cuadrado.	Actividad parasimpática: tono vagal.
	pNN50	%	Porcentaje de intervalos R-R normales que difieren en más de 50 ms.	Actividad parasimpática: tono vagal.
DOMINIO DE LA FRECUENCIA	P _{UBF}	ms ²	Potencia en la banda de frecuencia ultra baja (<0.0033 Hz).	Oscilaciones circadianas, metabolismo y sistema renina-angiotensina.
	P _{MBF}	ms ²	Potencia en la banda de frecuencia muy baja (de 0.0033 a 0.04 Hz).	Mecanismos de regulación de larga duración, termorregulación y mecanismos hormonales.

	P_{BF}	ms^2	Potencia en la banda de frecuencia baja (de 0.04 a 0.15 Hz).	Mezcla entre actividad simpática y parasimpática.
	P_{AF}	ms^2	Potencia en la banda de frecuencia alta (de 0.15 a 0.4 Hz).	Actividad parasimpática: tono vagal.
	BF/AF	u.a.	Ratio baja frecuencia / alta frecuencia	Mezcla de actividad simpática y parasimpática.
MÉTODOS NO LINEALES	SD1	ms	Desviación estándar transversal en el <i>diagrama de Poincaré</i>	Cambios a corto plazo en la variabilidad. Actividad parasimpática
	SD2	ms	Desviación estándar longitudinal en el <i>diagrama de Poincaré</i>	Cambios a largo plazo en la variabilidad. Actividad parasimpática.
	SD1/SD2	u.a	Ratio desviación estándar transversal / longitudinal	Balance simpático-parasimpático.

u.a.: unidades arbitrarias

1.2.2.5. Medición y valores de referencia.

Hasta hace unos años, el registro de la FC con precisión para medir las variaciones entre latidos requería de equipamientos complejos, poco accesibles, y destinados fundamentalmente al laboratorio. Sin embargo, hoy en día existe una amplia variedad de dispositivos muy asequibles, como los monitores de FC con precisión de electrocardiograma (55), que han incrementado notablemente el estudio de la VFC en deportistas (56).

Como se ha señalado antes, la VFC se evalúa a partir de la señal eléctrica del corazón (ondas R sucesivas) y, por tanto, el electrocardiograma es considerado el dispositivo de referencia, o '*gold standard*' para su medición (55). Los electrocardiógrafos son complejos, pero existen otros dispositivos, como cardiotacómetros o pulsómetros, más sencillos y que permiten registrar igualmente las señales eléctricas cardíacas. Este tipo de dispositivos habitualmente utilizan una banda elástica que se coloca en el pecho por debajo de los músculos pectorales que capta la señal eléctrica del corazón. Y además, algunos modelos han sido validados para su utilización en distintas situaciones como el Polar® S810 para la medición en reposo (57), o el Polar® RS800 para mediciones durante el ejercicio (58). Debido a su practicidad, portabilidad y bajo coste, los monitores de ritmo cardíaco portátiles son los dispositivos que se utilizan de manera más habitual en la evaluación de la VFC con deportistas (43, 56).

Adicionalmente, en este rápido avance hacia dispositivos cada vez más asequibles y de utilización sencilla, la fotoplestismografía está consolidándose como una tecnología que puede contribuir a dar un importante salto cuantitativo en el registro de la FC. Su funcionamiento se basa en utilizar un haz de luz que detecta los cambios en el volumen sanguíneo en los vasos subcutáneos, permitiendo ser utilizada en dispositivos pequeños y portátiles (popularmente conocidos como *wearables*), convirtiéndolo así en una opción muy prometedora para la monitorización de la VFC (43). Sin embargo, es importante señalar que la fotoplestismografía no mide directamente la VFC, puesto que no detecta las señales eléctricas, sino que la estima a partir de la variabilidad de la

frecuencia del pulso (59). Así, dependiendo de la velocidad de la onda de pulso (VOP) y del trayecto vascular desde el corazón, existe un retraso entre cada complejo QRS y el inicio de su correspondiente onda de pulso que se denomina “tiempo de tránsito del pulso” (46) (ver figura 10).

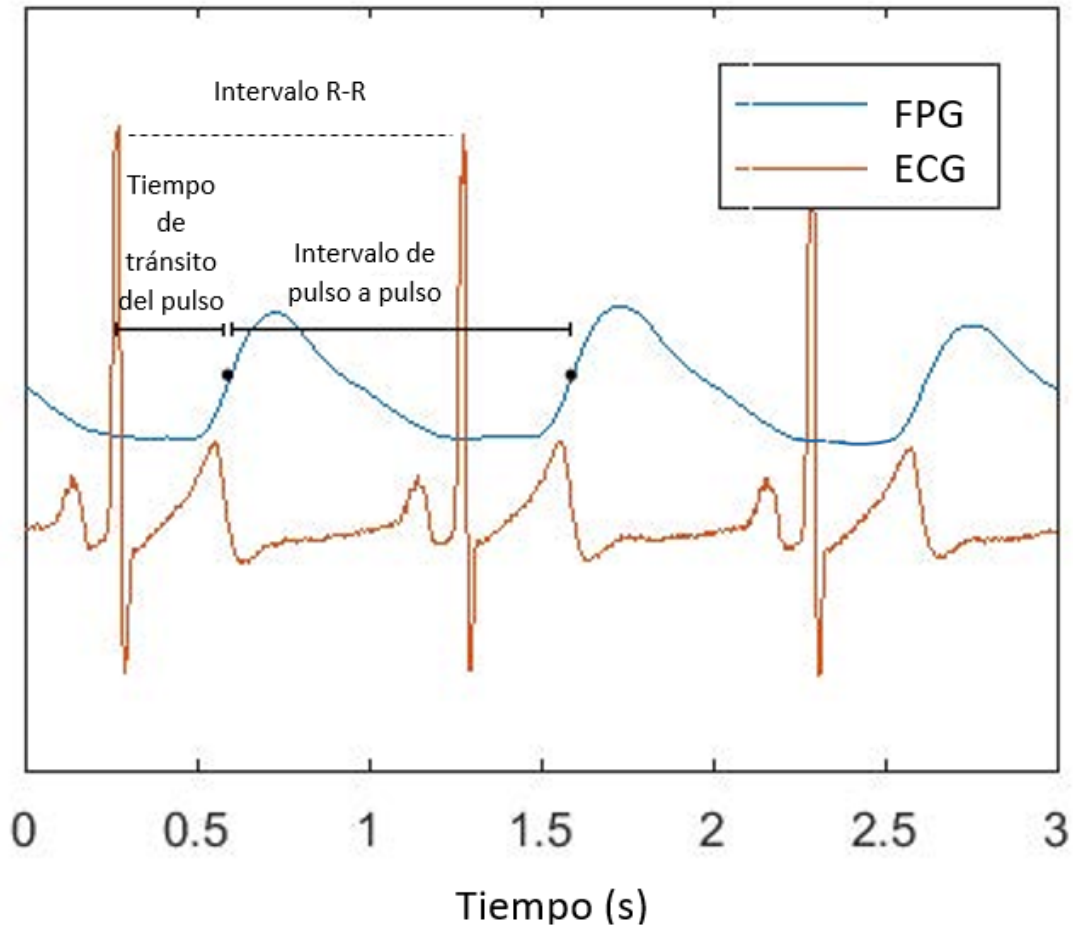


Figura 10: Comparativa entre la señal captada por la fotopleletismografía (FPG), con detección de los intervalos de pulso a pulso, y el electrocardiograma (ECG), con detección de los intervalos R-R. Adaptado de Tarvainen et al. (46).

De esta manera, puesto que los intervalos de pulso a pulso no son exactamente iguales que los intervalos R-R, y que además pueden estar influidos por la presión arterial, la rigidez arterial, y otros factores como la edad, se deben tener ciertas precauciones a la hora de utilizar estas mediciones para estimar la VFC.

Recientemente, Natarajan et al. (60) han publicado el estudio con monitorización de la VFC más numeroso hasta la fecha, donde han registrado los datos de 8 millones de personas en 74 países, utilizando pulseras de registro continuo FitBit™. Anteriormente, Perez et al. (61) habían publicado un estudio en el que utilizaron el dispositivo Apple Watch™ para monitorizar la FC y detectar posibles fibrilaciones auriculares en 419 297 personas durante 8 meses. Sin embargo, como se ha señalado antes, a día de hoy la fiabilidad de los datos recogidos aún está siendo debatida. Adicionalmente, la precisión y habilidades de diagnóstico todavía presentan importantes variaciones entre dispositivos, por lo que todavía se debe ser precavido en la interpretación de estos datos (62).

Hay que tener en cuenta que los valores de VFC, independientemente del método de medición escogido, son muy sensibles a distintos aspectos metodológicos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de poder obtener datos que permitan la comparación inter e intra sujeto. Algunos de los aspectos más importantes que deben ser tenidos en cuenta son:

- Duración del registro: el grupo de trabajo conjunto entre la *Sociedad Europea de Cardiología*, y la *Sociedad Norteamericana de Ritmo Cardíaco y Electrofisiología* (45) estableció los criterios de referencia para la duración de los registros de la siguiente manera:
 - o Mediciones de larga duración: 24 horas. Dentro de este registro continuo, se aconseja el análisis en intervalos fijos de 5 minutos.
 - o Mediciones de corta duración: 5 minutos. De esta manera, se posibilita la comparación de resultados entre diferentes estudios.
 - o Actualmente se están popularizando las mediciones de ultra-corta duración (menos de 5 minutos), aunque todavía es necesaria más evidencia para poder aceptarlas como mediciones válidas y fiables (63).
- Registro de valores basales: se recomienda que el registro comience a realizarse al menos 5 minutos después de que la persona haya adoptado la postura de registro (generalmente

sentada o tumbada). Las instrucciones que se dan y las condiciones del lugar deben ser lo más estandarizadas posible, y además deben ser descritas con detalle (51).

- Respiración: actualmente se recomienda permitir una respiración espontánea. Sin embargo, sí que se debería controlar que la frecuencia respiratoria se mantenga entre los 9 y los 24 ciclos por minutos (correspondientes a la banda de alta frecuencia: 0.15-0.40 Hz). Además, si se pretende obtener información sobre el tono vagal, es importante que la frecuencia respiratoria sea igual en las distintas mediciones, dada la gran influencia que tiene sobre la banda de alta frecuencia (51).
- Corrección de la señal: el registro en bruto de la señal debe corregirse eliminando las señales anormales o artefactos antes de su procesamiento. No hacerlo puede distorsionar significativamente los valores en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia (64). La presencia de artefactos puede deberse tanto a circunstancias técnicas, como el movimiento de los electrodos, como a circunstancias físicas como podrían ser los latidos ectópicos (45).

A la hora de investigar con valores de VFC, el diseño experimental es un punto clave al que se le debe prestar atención. Los diseños que incluyan una valoración intra sujeto son altamente recomendables debido a las conocidas variaciones que pueden existir entre personas. De esta manera, los valores de VFC en reposo o basales servirán como referencia de comparación tras la intervención o exposición objeto de estudio (65). Además, como información adicional a estos valores intra sujeto, las mediciones basales o en reposo pueden compararse con los valores de referencia de una población normal. Para ello, Nunan et al. (66) revisaron los valores basales reportados en 44 estudios que habían utilizado mediciones de corta duración ($n=21\ 438$), ofreciendo así estos valores normalizados de referencia. De esta manera es posible detectar posibles desviaciones permitiendo así explorar, en su caso, su origen, ya sea este fisiológico, patológico o metodológico. A continuación, se muestran los valores medios obtenidos, tanto globales como por sexo:

Tabla 2: valores de referencia de variabilidad de frecuencia cardiaca de una población normal. Nunan et al. (66)

Variable	Mujeres	Hombres	Global
R-R media (ms)	885	922	926±90
SDNN (ms)	36	40	50±16
RMSSD (ms)	19	21	42±15
P_{BF} (ms²)	414	356	519±291
P_{BF} (u.n.)	46	53	52±10
P_{AF} (ms²)	516	475	657±77
P_{AF} (u.n.)	38	39	40±10
Ratio BF/AF	1.2	2.3	2.8±2.6

SDNN: desviación estándar de todos los intervalos R-R; RMSSD: raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos R-R adyacentes al cuadrado; P_{BF}: potencia en la banda de frecuencia baja; P_{AF}: potencia en la banda de frecuencia alta; u.n.: unidades normalizadas.

Los datos por sexo están expresados en media, y los valores globales en media±desviación estándar. Los valores globales están obtenidos a partir de una media de 28±7 estudios, y los valores por sexo están obtenidos a partir de una media de 6±3 estudios para cada uno de los sexos y, por tanto, presentan una menor fiabilidad (ver Nunan et al.(66)).

1.2.2.6. Aplicación práctica en la monitorización de deportistas.

En cuanto a la monitorización de la VFC en el campo del ejercicio físico, en los últimos años se han estudiado diversas aplicaciones prácticas muy prometedoras. Por un lado, distintos estudios se han centrado en evaluar la respuesta a los entrenamientos para poder obtener indicadores fisiológicos tempranos sobre la adaptación positiva o negativa que está experimentando la persona

deportista, y por otro lado también se está estudiando la relación entre las respuestas del SNA y el rendimiento deportivo.

Respecto a la aplicación de la VFC como indicador de la asimilación de las cargas de entrenamiento, varios estudios han examinado la relación entre estados de sobreentrenamiento y los valores de VFC. Así, de acuerdo con la hipótesis de detección temprana de la fatiga excesiva y/o del sobreentrenamiento, una menor actividad parasimpática en reposo estaría indicando un cierto grado de incapacidad de recuperación del organismo que, de mantenerse en el tiempo, podría llevar al estado de sobreentrenamiento (67-69). Sin embargo, a día de hoy, esta hipótesis no puede ser completamente aceptada porque diversos estudios han encontrado resultados contradictorios en deportistas en situaciones de sobreentrenamiento, con valores de SDNN reducidos (actividad parasimpática reducida) (70), valores sin cambios en la VFC (71), e incluso con valores de P_{AF} aumentados (actividad parasimpática incrementada) (72). En este sentido, Bellenger et al. (73) encontraron en un metaanálisis con 24 estudios que el aumento en la RMSSD tanto en reposo como después del ejercicio estaba relacionada con una adaptación positiva al entrenamiento, permitiendo una mejora del rendimiento tamaño del efecto: 0.58), pero sin embargo también encontraron un pequeño aumento en la RMSSD (tamaño del efecto: 0.26) asociado a la disminución del rendimiento, lo que indicaría en este caso una mala tolerancia a las cargas de entrenamiento. De esta manera concluyeron que, a pesar de que las medidas de VFC pueden ser útiles, éstas deben combinarse con otros indicadores de tolerancia a las cargas de entrenamiento. Finalmente, como indicación metodológica, Plews et al. (68) sugieren que, dadas las diferencias individuales que pueden encontrarse en cuanto a las respuestas de la VFC, resulta más preciso realizar una monitorización longitudinal, tomando como referencia la media de los valores registrados durante 7 días, para comprender la respuesta individual de la persona, y poder interpretar correctamente las respuestas de su VFC.

En cuanto al comportamiento de la VFC durante el ejercicio, la variable del ejercicio que más influencia parece tener es la intensidad (44, 49, 74). Así, en los distintos estudios que han evaluado la respuesta de la VFC a distintas intensidades, se ha observado lo siguiente (74):

- Variables en el dominio del tiempo: en general, el ejercicio provoca una disminución de la VFC de manera proporcional a la intensidad.
 - SDNN: se reduce dibujando una caída curvilínea a medida que aumenta la intensidad del ejercicio, hasta alcanzar aproximadamente los 3-10 ms en frecuencias cardiacas superiores a 160 pulsaciones por minuto (ppm). Si se aplica una transformación logarítmica, la reducción dibuja una caída lineal.
 - RMSSD: se reduce dibujando una caída curvilínea a medida que aumenta la intensidad del ejercicio, pero de manera más rápida que la SDNN. Alcanza su valor mínimo (<5 ms) entre las 120 y 140 ppm, o el 50-60% del consumo máximo de oxígeno (VO_2max). A partir de esta intensidad puede mostrar un ligero aumento. Si se aplica una transformación logarítmica, la reducción dibuja una caída lineal hasta aproximadamente 140-160 ppm, y a partir de ahí no cambia, o incluso muestra un ligero aumento.
- Variables en el dominio de la frecuencia: muestran igualmente una reducción de manera proporcional a la intensidad.
 - P_{BF} : cuando se mide en valores absolutos de potencia (ms^2) muestra un patrón similar a las variables en el dominio del tiempo, de caída curvilínea a medida que aumenta la intensidad, hasta llegar a un punto en el que ya no disminuye a pesar de que siga aumentando la intensidad. Este punto es muy variable, y puede oscilar entre las 120 y las 180 ppm. Cuando se utilizan unidades normalizadas, muestra un aumento inicial durante intensidades bajas-moderadas, y un posterior descenso a medida que se aumenta la intensidad a partir de ese punto.
 - P_{AF} : cuando se mide en valores absolutos de potencia (ms^2) muestra un patrón similar a la P_{BF} , de caída curvilínea a medida que aumenta la intensidad, hasta llegar a un punto en el que ya no disminuye a pesar de que siga aumentando la intensidad. Sin embargo, cuando se utilizan unidades normalizadas, muestra un comportamiento opuesto a la P_{BF} , con un descenso inicial durante intensidades bajas-moderadas, y un posterior aumento a medida que se incrementa la

intensidad a partir de ese punto. Esta variable, al estar altamente influenciada por el efecto mecánico de la respiración, no se considera un indicador válido de la actividad parasimpática durante el ejercicio (75).

- Ratio BF/AF: los valores reportados en los distintos estudios son inconsistentes, habiendo sido descrito desde un aumento progresivo con la intensidad hasta un descenso progresivo con la misma, por lo que tampoco puede considerarse un indicador válido para evaluar el balance simpático-vagal durante el ejercicio (44, 74).
- Variables no lineales: utilizando el *diagrama de Poincaré*, y dada la naturaleza de este tipo de análisis, sólo es posible utilizar la SD1, que es la que evalúa los cambios en la VFC a corto plazo.
 - SD1: su comportamiento es idéntico al de la RMSSD, mostrando una caída curvilínea a medida que aumenta la intensidad del ejercicio hasta un punto en el que ya no disminuye, o incluso puede aumentar ligeramente.

Curiosamente, se ha observado que existe una correspondencia entre el punto mínimo alcanzado por la RMSSD y la SD1 con el umbral aeróbico (76, 77), ofreciendo así una herramienta que puede resultar útil para el control de la intensidad del ejercicio.

Es importante señalar que existen ciertos aspectos metodológicos y fisiológicos que deben ser tenidos en cuenta respecto a la monitorización de la VFC durante el ejercicio, especialmente cuando se utilicen las variables en el dominio de la frecuencia. Así, el valor de modulación de la frecuencia de la señal para su posterior análisis se debe calcular siguiendo una metodología que tenga en cuenta la influencia de la FC media (78). Además, dado el efecto mecánico de la respiración sobre la banda de alta frecuencia, y teniendo en cuenta el aumento de la frecuencia respiratoria que se produce durante el ejercicio, o bien se debe redefinir esta banda, como se muestra en Bailón et al. (79), o bien se debe añadir la información de la frecuencia respiratoria a la estimación del espectro de la VFC, como se muestra en Bailón et al. (80). En cualquier caso, aun teniendo en cuenta las premisas anteriores, el análisis e interpretación de la VFC durante el

ejercicio todavía es objeto de debate por los numerosos condicionantes y factores que pueden afectar a estos valores.

1.2.2.7. Aplicación específica en las carreras de larga distancia.

En las CLD se conjugan varios factores que pueden influir en las respuestas del SNA, tales como la distancia o las características del terreno sobre el que se corren (p.ej asfalto o trail, la altitud, etc.).

La distancia de la carrera está directamente relacionada con la duración y la intensidad del ejercicio (a mayor distancia, mayor duración y menor intensidad (81)), y estas variables han demostrado ejercer influencia sobre los efectos en la VFC tanto en las mediciones realizadas durante el ejercicio, como a la finalización del mismo. Así, respecto a la duración de una CLD y la influencia de ésta sobre la VFC durante la carrera, hay que señalar que muy pocos estudios han realizado estas mediciones durante este tipo de carreras, por lo que la evidencia en este sentido es escasa. Así, en maratones (82), carreras de 5-7 horas,(83), y ultramaratones de montaña de 54 km (84, 85), se ha observado el mismo patrón de disminución de la actividad parasimpática y aumento de la actividad simpática, sin cambios reseñables que puedan ser atribuibles a la duración de la CLD. Sin embargo, Rundfeldt et al. (86) observaron una cierta recuperación del tono vagal antes de finalizar una ultramaratón de 690 km, hipotetizando que cuando el esfuerzo se mantiene durante un período muy largo podría empezar a observarse una cierta recuperación de la actividad parasimpática. Sin embargo, dado que, hasta donde llega nuestro conocimiento, no hay más estudios que hayan observado esta dinámica del SNA, esta hipótesis aún está por demostrar.

En cuanto al efecto de la duración del esfuerzo sobre la VFC después del ejercicio, en una reciente revisión publicada por Michael et al. (74) se sugiere que ésta puede influir en la magnitud del efecto post-ejercicio y su dinámica de recuperación cuando el ejercicio se prolonga más allá de una duración crítica. Sin embargo, en la misma revisión se concluye que aún no está claro a partir

de qué duración exacta comienza a afectar significativamente, ni en qué magnitud. De esta manera, se cree que la distancia de una CLD puede afectar a la magnitud de los efectos sobre la VFC post-ejercicio de la persona que la corre, pero, hasta la fecha, todavía no está claro el efecto dosis-respuesta.

La distancia de la CLD también influye en los efectos que ésta provoca sobre la VFC, en este caso como consecuencia de la influencia que tiene sobre la intensidad a la que se corre. En este sentido, está bien asumido que los atletas corren a un menor porcentaje de su VO_{2max} a medida que aumenta la distancia de la carrera (81) y, como se ha señalado anteriormente, la intensidad parece ser la variable que más influye en los cambios producidos en la VFC (44, 49, 74) por lo que, de acuerdo con estas premisas, a mayor distancia de la CLD, menores efectos se producirían sobre la actividad del SNA. Sin embargo, todavía no está claro cómo puede afectar la interacción entre la distancia y la intensidad en los efectos sobre la VFC (74).

Respecto a las características del terreno sobre el que se desarrolla la CLD, Vernillo et al. (87) mostraron que las carreras que implican superar desniveles positivos y negativos (como las carreras de montaña) causan un mayor estrés fisiológico que las carreras “lisas” o desarrolladas sobre terreno llano. De igual modo, la altitud a la que se desarrolla la CLD puede jugar un importante papel sobre los efectos en la VFC, dado que es bien conocido que la altitud, y la hipoxia derivada de la misma inducen a un aumento en la FC y la modulación simpática (88). En este sentido, Yamamoto et al. (89), en un estudio en el que evaluaron las respuestas fisiológicas al ejercicio en distintas altitudes simuladas en una cámara hipobárica, encontraron los efectos característicos de la altitud (aumento de la FC y de la actividad simpática, y descenso de la actividad parasimpática) sólo durante la realización de ejercicio a una altura de 3500 m sobre el nivel del mar, pero no en altitudes menores.

De esta manera, es preciso señalar que aunque varios estudios han evaluado el comportamiento del SNA durante y después de una CLD, este campo de estudio todavía requiere una mayor descripción (90). Los estudios realizados hasta la fecha han demostrado a nivel general un cambio

en el balance simpático-vagal hacia una predominancia simpática como respuesta a la realización del ejercicio que implica correr una CLD, pudiendo mantenerse esta respuesta hasta varios días después de la finalización de la carrera. Sin embargo, como se ha señalado anteriormente, en este tipo de carreras se conjugan una gran cantidad de variables y características particulares que pueden afectar a las respuestas observadas a nivel fisiológico en general, y del SNA en particular. De esta manera, este objeto de estudio se mantiene como un campo con buenas perspectivas para el desarrollo de la investigación y la contribución a la creación de conocimiento (14).

1.3. SISTEMA VASCULAR Y VARIABLES HEMODINÁMICAS.

El funcionamiento del sistema circulatorio se puede describir de manera simplificada por sus dos grandes componentes funcionales: el corazón, que bombea la sangre, y el sistema vascular, que funciona como un circuito hidráulico. El sistema vascular, a su vez, está compuesto por una red de distribución, compuesta por arterias que finalizan en arteriolas y capilares, y por una red de retorno al corazón, compuesta por las venas (91).

Las propiedades de los vasos sanguíneos (tensión, elasticidad e inercia), unido a las propiedades variables de la sangre (p.ej la viscosidad) hace que el comportamiento hemodinámico presente unas propiedades particularmente específicas, en relación a la mecánica de fluidos general. Sin embargo, los principios generales como las leyes de la hidrodinámica son aplicables al sistema vascular (91).

1.3.1. Presión sanguínea y rigidez arterial.

Los componentes del sistema vascular en general, y especialmente las arterias, no son estructuras rígidas, sino que presentan propiedades viscoelásticas no lineales y cuentan con potentes

mecanismos de adaptación. En este complejo sistema, además, cada arteria presenta propiedades viscoelásticas distintas (92).

Las arterias proximales, con un mayor número de fibras de elastina, son más elásticas que las distales, integradas por un mayor número de fibras de colágeno y de músculo liso. Esta diferencia de elasticidad hace que se produzca un aumento de la presión de los vasos desde el corazón hacia la periferia, conocido como amplificación de la presión (93). De esta manera, y de acuerdo con las leyes de la hidrodinámica, la VOP aumenta desde las arterias centrales, más elásticas (p.ej $4-5 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ en la aorta ascendente) hacia las arterias periféricas, más rígidas (p.ej $8-9 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ en la arteria iliaca y femoral) (92). Adicionalmente, en los puntos donde la onda de pulso se encuentra con un aumento de rigidez vascular, como en las bifurcaciones o en las arteriolas, se produce una onda de reflexión, que se propaga en sentido inverso, hacia el corazón. De esta manera, la presión que ejerce la onda de pulso sobre la arteria incluye a la onda de pulso que viaja desde el corazón, y a la onda de reflexión que viaja hacia el corazón (94) (ver figura 11). La importancia de la rigidez arterial respecto a esta onda de reflexión radica en la velocidad de propagación de la misma. Cuando las arterias son relativamente elásticas, la velocidad de propagación es más lenta, haciendo que la onda de reflexión vuelva a la aorta en diástole, pero si las arterias son más rígidas, la velocidad de propagación es mayor, y la onda reflejada llega en la sístole, lo que aumenta la presión sistólica, y como resultado, aumenta la presión contra la que bombea el ventrículo izquierdo, a la vez que disminuye la presión diastólica, comprometiendo así el llenado coronario en la relajación ventricular (93). La medida del efecto de la onda de reflexión sobre el pico sistólico se cuantifica a partir de la morfología de la onda de presión mediante el llamado índice de aumento (IA). En la figura 11 se representa gráficamente este proceso.

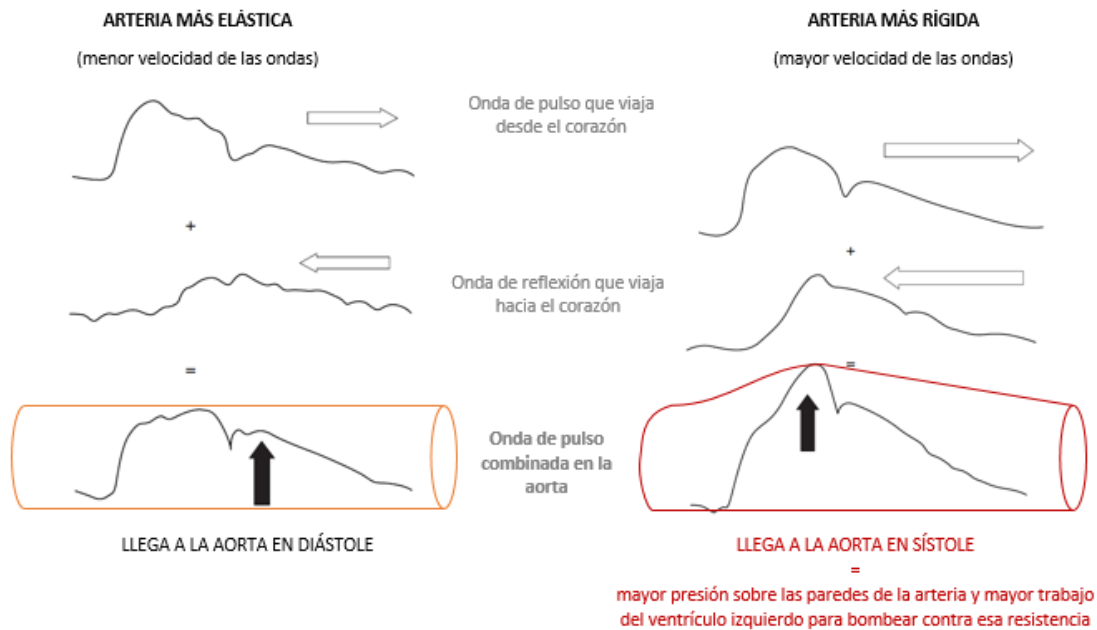


Figura 11: Representación gráfica de la onda de pulso combinada en la aorta, sobre un caso de una arteria más elástica, o una arteria más rígida. Adaptado de Vlachopoulos et al. (93).

El comportamiento más o menos elástico de las arterias, además de estar determinado por sus propiedades estructurales pasivas (elastina-colágeno) también está modulado por el tono vasomotor, que actúa para tratar de mantener la homeostasis ante las diferencias de volumen y presión. Sobre este tono vasomotor influyen, principalmente: (i) la función endotelial (función vasodilatadora, a través de la liberación de óxido nítrico, y vasoconstrictora, mediante la acción del músculo liso), (ii) el SNA simpático (función vasoconstrictora), y (iii) el sistema renina-angiotensina (función vasoconstrictora) (92, 93). De esta manera, el concepto de rigidez arterial hace referencia tanto a las propiedades físicas como funcionales de la pared arterial, que a su vez repercuten en la forma en que la presión, el flujo sanguíneo, y el diámetro arterial cambian con cada latido (95).

La edad, la exposición a determinados cambios ambientales, y determinados hábitos, entre otros, producen cambios estructurales y funcionales de la pared arterial, siguiendo habitualmente un patrón degenerativo que incluye la hipertrofia de la íntima, reemplazamiento de las fibras de

elastina por colágeno y necrosis del músculo liso medial. Este proceso provoca un aumento de la rigidez arterial, lo que a su vez supone un aumento del riesgo cardiovascular (96).

1.3.1.1. Medición de la rigidez arterial y valores de referencia.

1.3.1.1.1. Conceptos básicos y nociones generales.

El interés en evaluar la rigidez arterial radica en que ha demostrado ser un indicador predictivo del riesgo cardiovascular que se puede medir de manera no invasiva, rápida y de bajo coste. Numerosos estudios realizados con cohortes, tanto de población general como de distintas enfermedades específicas, han demostrado que una mayor rigidez está asociada con un aumento del riesgo de sufrir un evento cardiovascular (95).

Habitualmente, la rigidez arterial se evalúa midiendo la VOP en un segmento definido, como la aorta, aunque también pueden realizarse mediciones en cualquier arteria del cuerpo humano, o utilizar mediciones de otras variables para evaluarla, como por ejemplo el IA (95). Sin embargo, de entre todos los métodos no invasivos para evaluar la rigidez arterial, la medición de la VOP de la carótida a la femoral (cfVOP) ha demostrado ser la más adecuada, y se considera el método de referencia o ‘gold-standard’ para evaluar de manera no invasiva la rigidez arterial por ofrecer información sobre la rigidez arterial central (aorta) (92, 95, 97, 98).

La cfVOP se calcula dividiendo la distancia recorrida por la onda de pulso entre el tiempo empleado ($cfVOP = \text{distancia entre puntos de medición} \cdot \text{tiempo}^{-1}$). Adicionalmente, y de acuerdo con el documento de consenso de expertos sobre la medición de la rigidez arterial utilizando la cfVOP (97), la distancia medida debe multiplicarse por 0.8 por haberse comprobado que esta distancia refleja mejor la distancia real que recorre la onda de pulso. Alternativamente, la Asociación Americana del Corazón (95), propone restar la distancia entre el hueco supraesternal y la carótida a la distancia total, en lugar de multiplicar por 0.8. En cualquier caso, sea cual sea el

método escogido, es importante hacerlo constar en la sección de métodos, ya que puede suponer diferencias en los resultados. Además, en el mismo informe científico señalan las siguientes recomendaciones metodológicas:

- Hacer constar los puntos de medición y cómo se midió la distancia entre los mismos.
- A ser posible, utilizar un calibre para calcular las distancias. En caso contrario, utilizar una cinta métrica.
- Realizar las mediciones por duplicado, en posición supina después de un mínimo de 10 minutos de reposo, y controlando el ruido ambiental y la temperatura tanto como sea posible.
- Si la diferencia entre las 2 mediciones es $>0.5 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ realizar una tercera medición y utilizar la mediana.

Además de los factores metodológicos, existen otros factores fisiológicos que pueden actuar como confusores, tales como la presión arterial media, la frecuencia cardiaca y la edad, que deberán ser tenidos en cuenta a la hora de evaluar la rigidez arterial utilizando la cfVOP (95).

1.3.1.1.2. Dispositivos utilizados para la medición.

La VOP se puede medir tanto de manera invasiva, mediante el uso de catéteres permanentes, como de manera no invasiva, a través de distintas técnicas. En el ámbito de la investigación con humanos, la utilización de técnicas no invasivas es mucho más frecuente, reservándose la utilización de mediciones invasivas prácticamente sólo para validar los dispositivos de medición no invasiva (95).

Los dispositivos utilizados para realizar mediciones no invasivas se basan en la detección del inicio de la onda de pulso en dos puntos arteriales (para la cfVOP en la arteria carótida y la arteria femoral), ya sea de manera simultánea, o en dos mediciones. Existen distintos dispositivos que

utilizan técnicas diferentes para detectar la onda de pulso, como es la utilización de ultrasonidos, la detección por oscilometría, o incluso la utilización de imágenes de resonancia magnética. Sin embargo, la técnica más utilizada en investigación, especialmente en poblaciones norteamericanas y europeas, es la tonometría. Los dispositivos que utilizan esta técnica, generalmente usan un transductor para detectar la onda de pulso, y se basan en la tonometría por aplanamiento (95). La tonometría por aplanamiento aplica un sensor de presión (tonómetro) de manera perpendicular a la pared arterial, que permite detectar las variaciones de presión en cada fase del pulso. En este caso, para asegurar un íntimo contacto entre el tonómetro y la pared arterial se debe “aplanar” ligeramente la pared vascular (99) (ver figura 12).



Figura 12: Representación esquemática del análisis de la onda de pulso mediante tonometría por aplanamiento. Adaptado de Hermida et al. (99).

Los dispositivos utilizados habitualmente en investigación cuentan normalmente con dos tonómetros que se colocan simultáneamente en dos puntos arteriales. De esta manera, miden el tiempo transcurrido entre el inicio de la onda de pulso en ambos puntos, y calculan la velocidad en función de la distancia (ver figura 13 (A)). Sin embargo, también hay dispositivos que utilizan sólo un tonómetro, debiendo contar con un análisis electrocardiográfico, y realizar dos

mediciones, generalmente una en la arteria carótida, y otra en la arteria femoral. Estos dispositivos calculan la diferencia de tiempo transcurrida entre la onda R de la señal electrocardiográfica, y el inicio de la onda de pulso en el lugar donde se está detectando mediante el tonómetro. Posteriormente, calculan la velocidad en función de la distancia, y la diferencia de tiempo entre ambas mediciones (ver figura 13 (B)) (100). El registro de la señal se realiza normalmente durante 10 segundos, una vez que se ha comprobado que el dispositivo está detectando correctamente las ondas de pulso (95).

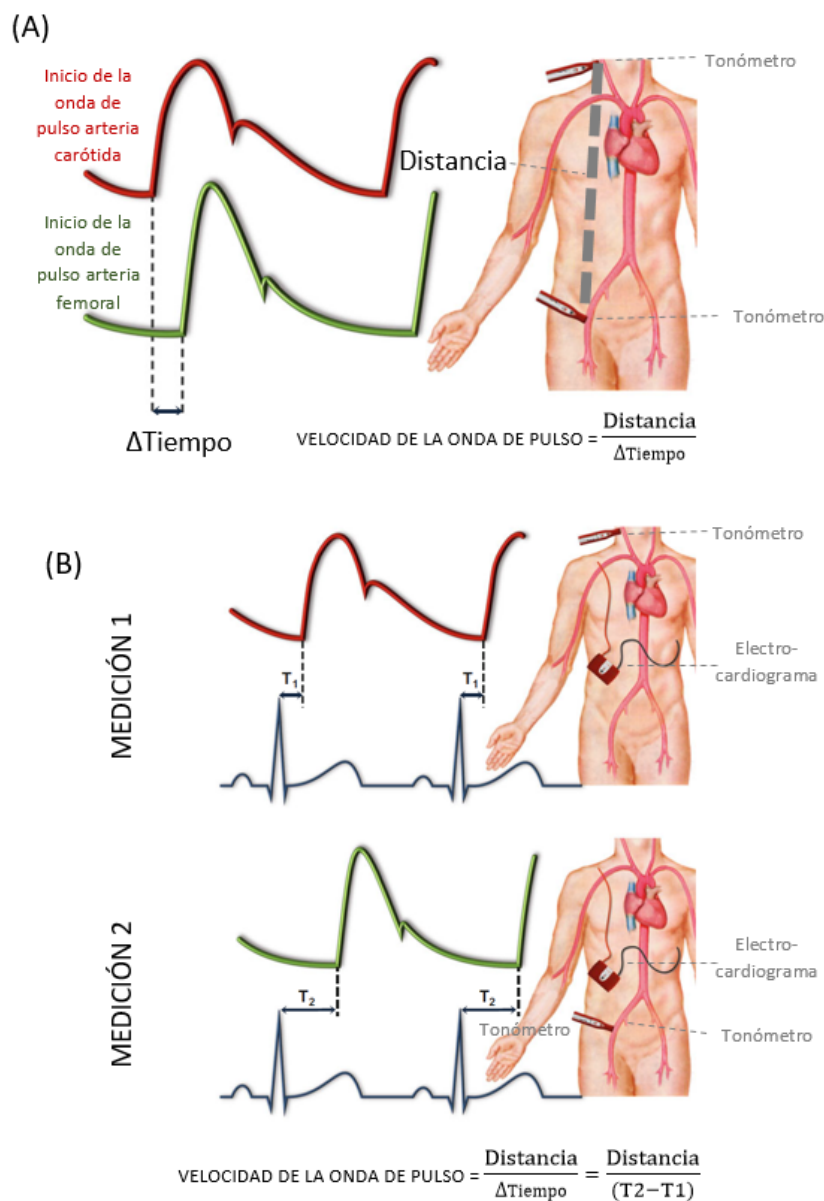


Figura 13: Medición de la velocidad de la onda de pulso mediante tonometría. (A) Dispositivo con dos tonómetros. (B) Dispositivo con un tonómetro y electrocardiograma. Adaptado de Salvi, P. (100).

Algunos dispositivos comerciales utilizan manguitos de presión en lugar de tonómetros para detectar el inicio de la onda de pulso por oscilometría. En este caso, para evaluar la cfVOP, normalmente se utiliza la señal electrocardiográfica para detectar la onda R, y un manguito de presión para detectar la onda de pulso en la arteria femoral. Sin embargo, este tipo de dispositivos son utilizados más frecuentemente para evaluar la rigidez arterial periférica, midiendo la VOP brazo-tobillo (101). En este caso, se coloca un manguito en el brazo y otro en el tobillo del mismo lado, y luego se calcula la velocidad restando las distancias del hueso supraesternal a cada uno de los manguitos de medición (ver figura 14). Este tipo de mediciones han mostrado su validez y se utilizan generalmente en poblaciones asiáticas. Sin embargo, para poblaciones norteamericanas y occidentales todavía falta una mayor evidencia que permita aconsejar su utilización (95). En la figura 14 se muestra una comparativa entre los métodos de medición de la VOP periférica mediante oscilometría, y la VOP central mediante tonometría.

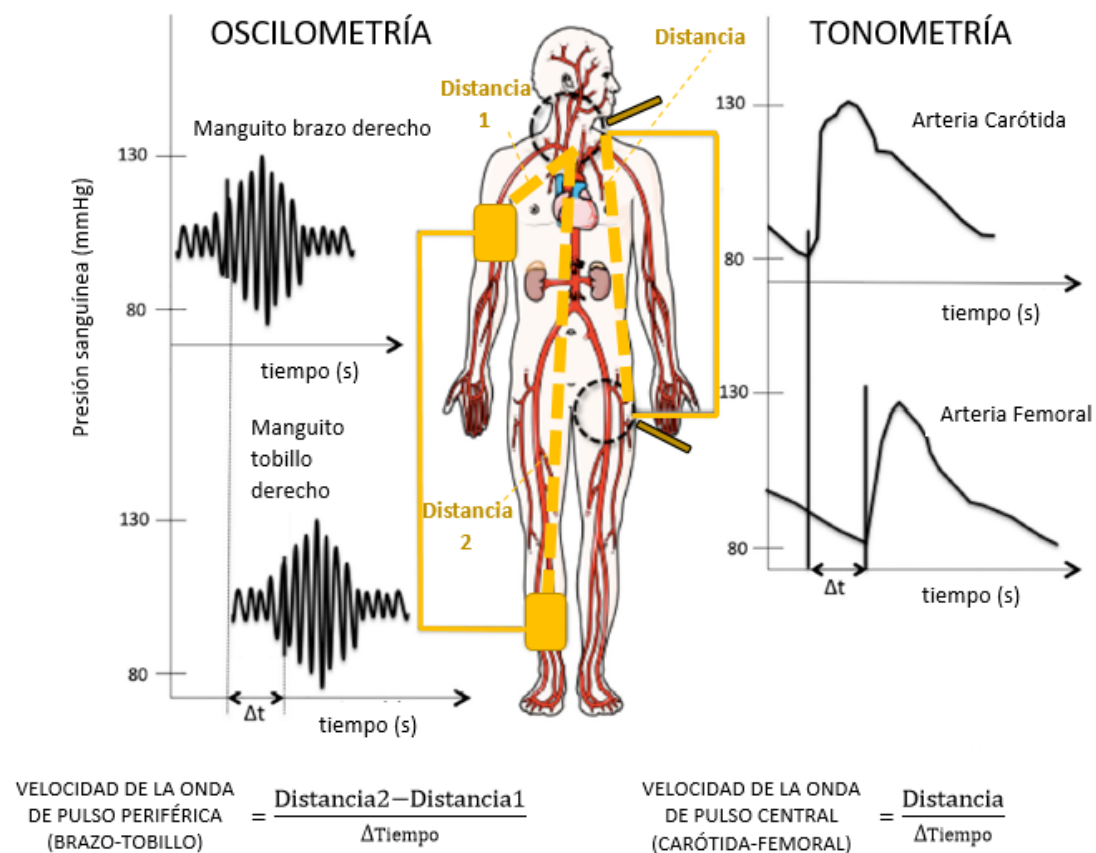


Figura 14: Comparación entre medición de la velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo mediante oscilometría para evaluar la rigidez arterial periférica, y la medición de la velocidad de la onda de pulso carótida-femoral para evaluar la rigidez arterial central. Adaptado de Lortz et al. (101).

1.3.1.1.3. Valores de referencia.

La Red Europea para la Investigación No Invasiva de las Grandes Arterias (102) estableció los valores de referencia para la cfVOP a través de un estudio de cohorte que incluyó a 11 092 personas. Los resultados fueron estratificados por edad y tensión arterial, y se pueden ver en la Tabla 3:

Tabla 3: valores de referencia de cfVOP establecidos por la Red Europea para la Investigación No invasiva de las Grandes Arterias, en función de la edad y el nivel de tensión arterial de la persona. (102)

Edad (años)	Grupo de tensión arterial				
	Óptima (<120/80)	Normal (≥120/80 y <130/85)	Normal alta (≥130/85 y <140/90)	Grado I hipertensión (≥140/90 y <160/100)	Grado II/III hipertensión (≥160/100)
<30	6.1 (4.6-7.5)	6.6 (4.9-8.2)	6.8 (5.1-8.5)	7.4 (4.6-10.1)	7.7 (4.4-11.0)
30-39	6.6 (4.4-8.9)	6.8 (4.2-9.4)	7.1 (4.5-9.7)	7.3 (4.0-10.7)	8.2 (3.3-13.0)
40-49	7.0 (4.5-9.6)	7.5 (5.1-10.0)	7.9 (5.2-10.7)	8.6 (5.1-12.0)	9.8 (3.8-15.7)
60-69	9.1 (5.2-12.9)	9.7 (5.7-13.6)	10.3 (5.5-15.1)	11.1 (6.1-16.2)	12.2 (5.7-18.6)
≥70	10.4 (5.2-15.6)	11.7 (6.0-17.5)	11.8 (5.7-17.9)	12.9 (6.9-18.9)	14.0 (7.4-20.6)

Los valores de tensión arterial están expresados en mmHg como (tensión arterial sistólica/tensión arterial diastólica). Los valores de cfVOP están expresados en $m \cdot s^{-1}$ como media (± 2 desviación estándar).

1.3.2. Rigidez arterial y ejercicio físico.

Existe una amplia evidencia de que el ejercicio físico puede resultar en una adaptación estructural del sistema vascular y que su práctica regular puede reducir la rigidez arterial y las ondas reflejas (103-107). Sin embargo, todavía es necesaria una mayor profundidad de conocimiento que permita identificar con claridad sus mecanismos y efectos concretos (95, 103).

Para evaluar con precisión los efectos del ejercicio sobre la función vascular es necesario conocer los mecanismos y factores que pueden influir en los mismos. De esta manera, una primera clasificación, necesaria para abordar esta cuestión, requerirá distinguir entre las respuestas y las adaptaciones. A continuación, se resumen brevemente los mecanismos fisiológicos, y los efectos agudos y a largo plazo del ejercicio sobre el sistema vascular.

1.3.2.1. Mecanismos.

Los efectos del ejercicio sobre el sistema vascular en general, y la rigidez arterial en particular están mediados por una serie de factores y mecanismos que actúan en respuesta al estímulo estresor del ejercicio, cuya influencia e interacción es compleja (104, 105, 108).

Por un lado, la presión sanguínea ha sido propuesta como uno de los factores que influyen en los efectos del ejercicio sobre la rigidez arterial. Se sabe que la presión sanguínea aumenta durante el ejercicio, pero disminuye de manera inmediata a la finalización del mismo, manteniéndose esta situación de hipotensión hasta 2 horas post-ejercicio (109). De esta manera, dada la relación existente entre presión sanguínea y VOP (a mayor presión, mayor VOP, y viceversa), éste ha sido propuesto como uno de los factores que más puede influir. Sin embargo, la relación entre estos

dos factores es tan estrecha que la identificación de cuál es causa y cuál es consecuencia todavía es objeto de debate (110).

Por otro lado, el SNA también puede jugar un papel importante. Como se ha señalado anteriormente, durante el ejercicio se produce un cambio de predominancia de actividad parasimpática a simpática, y al finalizar el mismo comienza a revertirse este cambio (74). De este modo, y dado que uno de los efectos de la actividad parasimpática es la vasodilatación y, por el contrario, la actividad simpática induce vasoconstricción, éste es otro de los mecanismos que potencialmente pueden influir en la respuesta de la VOP observada tras el ejercicio (105).

Otro mecanismo que puede influir potencialmente en la rigidez arterial es el aumento del flujo sanguíneo arterial dirigido hacia el músculo esquelético que se produce durante el ejercicio. De acuerdo con este mecanismo, un aumento en el flujo sanguíneo produce una vasodilatación, que conllevará un aumento en el diámetro de los vasos. Al producirse este aumento, y como consecuencia de la disposición de las fibras de elastina y colágeno en las paredes de los vasos sanguíneos (las fibras de elastina se reclutan a bajas presiones y las de colágeno a presiones mayores), la estructura del vaso disminuye su elasticidad, aumentando así la rigidez arterial (111).

Adicionalmente, se han identificado otros factores y mecanismos que pueden influir en la respuesta del sistema vascular al ejercicio, como la alteración en los niveles de óxido nítrico (112), o la respuesta inflamatoria inducida por el daño muscular asociado al ejercicio (113). En cualquier caso, parece que existe un cierto consenso en que los cambios agudos producidos por el ejercicio sobre el sistema vascular son de carácter funcional. No obstante, puesto que los cambios funcionales y estructurales se encuentran interrelacionados, y ambos forman parte del proceso de adaptación vascular, se ha propuesto que la repetición de estos efectos puedan terminar produciendo adaptaciones estructurales (104).

1.3.2.2. Respuestas al ejercicio.

En relación a los efectos agudos concretos del ejercicio sobre la VOP, los estudios realizados hasta la fecha nos muestran resultados dispares. Un metaanálisis publicado en el año 2018 por Pierce et al. (108) no encontró ningún cambio en la VOP después de realizar ejercicio aeróbico, pero sí que encontró un aumento en la misma (indicando mayor rigidez arterial) tras realizar ejercicio de fuerza. Sin embargo, en otro metaanálisis publicado recientemente por Saz-Lara et al. (104) mostró que 30 minutos después de la realización de ejercicio aeróbico, interválico o de flexibilidad, se produce una disminución de la VOP (indicando una menor rigidez arterial), y que ésta va recuperando progresivamente sus valores iniciales desde ese momento hasta las 24 horas post-ejercicio. Los autores de este último estudio sugieren que la diferencia entre sus resultados y los del anterior puede estar en que ellos realizaron el análisis por períodos de tiempo tras el ejercicio, mientras que Pierce et al. evaluaron el efecto agudo total, sin diferenciar por el momento en el que se realizó la medición post-ejercicio.

En otra revisión anterior, Mutter et al. (105) encontraron diferencias respecto a la VOP post-ejercicio de las arterias centrales y periféricas de los miembros superiores, frente a las arterias periféricas de los miembros inferiores. De acuerdo con sus conclusiones, la rigidez de las arterias centrales y de los miembros superiores se encuentra aumentada respecto a los valores de reposo durante los 5 primeros minutos post-ejercicio, para luego disminuir a los valores iniciales, o en algunos casos incluso situarse por debajo de los mismos. En cuanto a los miembros inferiores, reportaron una disminución en la rigidez arterial desde la finalización del ejercicio, manteniéndose estos valores hasta los 60 minutos post-ejercicio.

Estas evidencias nos muestran que tanto el momento de la medición como el segmento arterial en el que se realiza pueden influir en la interpretación del resultado. Esto recalca la importancia de disponer de una información más completa y global para evaluar las respuestas de la rigidez arterial al ejercicio.

1.3.2.3. Adaptaciones al ejercicio.

La adaptación crónica o a largo plazo de las estructuras vasculares al ejercicio es un tema que, a día de hoy, todavía suscita algunas cuestiones. La hipótesis más aceptada es que el sistema vascular podría presentar un comportamiento adaptativo similar al que se produce en el corazón. De acuerdo con esta hipótesis, la exposición repetida y controlada a los distintos estímulos estresores del ejercicio aeróbico, como el aumento de la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca o el gasto cardíaco, llevaría a una adaptación positiva de las estructuras y funciones vasculares (103). Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha muestran resultados heterogéneos (95).

De esta manera, a día de hoy, los efectos a largo plazo observados en los estudios realizados muestran ciertas diferencias dependiendo del tipo de ejercicio realizado, la intensidad del mismo, y el segmento arterial evaluado. En un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados realizado por Ashor et al. (106) se observó una mejora significativa en la VOP y el IA (indicando una menor rigidez arterial) tras intervenciones basadas en ejercicio aeróbico. En cuanto a las variables del ejercicio analizadas, encontraron que la intensidad estuvo asociada a un mayor efecto positivo sobre el IA (a mayor intensidad, menor IA), pero no el volumen, siendo esta una variable que no afectó significativamente en ninguno de los resultados. Adicionalmente, en relación a las respuestas al ejercicio aeróbico sobre la VOP y el IA, encontraron:

- un mayor efecto en las arterias periféricas que en las arterias centrales,
- mayor efecto en las personas que partían con unos niveles de rigidez arterial de base superiores,
- mejores resultados en los ensayos con mayor duración.

En este mismo metaanálisis de Ashor y colaboradores (106) no se encontraron cambios significativos de la rigidez arterial con el ejercicio de fuerza. Sin embargo, esto contrasta con los resultados de un metaanálisis anterior realizado por Miyachi et al. (114), donde encontraron que

el entrenamiento de fuerza estaba asociado con un aumento de la rigidez arterial en personas jóvenes. La posible explicación que proponen Ashor et al. para estos resultados discrepantes es la inclusión de estudios más recientes y que mostraron efectos positivos o, al menos, no negativos. Adicionalmente, una reciente revisión (115) concluyó que el entrenamiento de fuerza desarrollado a intensidades moderadas durante al menos cuatro semanas de duración y con una frecuencia de dos días por semana no parece alterar la rigidez arterial, pero que el entrenamiento del tren superior realizado con una intensidad vigorosa sí que podría aumentar la rigidez arterial a largo plazo.

Así pues, la evidencia actual parece indicar que el ejercicio aeróbico mejora los niveles de rigidez arterial, mientras que el ejercicio de fuerza podría no tener ningún efecto, o incluso tener un efecto negativo. Algunas de las causas propuestas para esta diferencia incluyen la realización de la maniobra de Valsalva durante el ejercicio de fuerza, que genera un aumento en la presión intra-torácica e intra-abdominal que es transmitida a la aorta (116), o la generación de un mayor daño muscular en este tipo de ejercicio, que induciría una mayor respuesta inflamatoria que, por múltiples mecanismos, actúa de manera negativa sobre la rigidez arterial (113).

1.3.2.4. Aplicación específica en las carreras de larga distancia.

Los efectos agudos de correr una CLD sobre la rigidez arterial también han ofrecido resultados heterogéneos en los estudios realizados hasta la fecha. A pesar de una tendencia general hacia una reducción de la VOP al finalizar la carrera (117-119), algunos estudios no han encontrado diferencias en la rigidez arterial al finalizar una maratón (120), o incluso han reportado una disminución de la distensibilidad arterial tras la participación en una ultra-maratón (121, 122).

Burr et al. (117) evaluaron la rigidez arterial en participantes de una ultra-maratón de montaña de 75 km, realizando una medición a los 45 km y otra a la finalización de la carrera. En el estudio observaron que a los 45 km se redujo significativamente la cfVOP respecto a los valores que

habían medido previamente en reposo (de $8.3 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ a $4.8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$), manteniéndose por debajo de este nivel de reposo a los 75 km, pero mostrándose superior a lo registrado a los 45 km ($6.4 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$). De esta manera, los autores sugirieron que podría existir una distancia o duración crítica de la carrera a partir de la cual comenzara a aumentar la rigidez arterial.

Por su parte, Bonsignore et al. (122) evaluaron la distensibilidad arterial tras una ultra-maratón de montaña de 80 km y otra de 195 km, y encontraron un aumento en la distensibilidad tras la carrera de 80 km, pero una disminución de la misma tras la carrera de 195 km. De esta manera, este estudio añadió más evidencia a la hipótesis de la distancia crítica. Sin embargo, más recientemente, King y colaboradores (119) no pudieron confirmar esta hipótesis, reportando disminuciones en la rigidez arterial tras finalizar ultra-maratones de 50, 80 y 160 km.

Por otro lado, en maratones, cuya menor distancia presumiblemente hace pensar que se realizarán a una mayor intensidad, Vlachopoulos et al. (120) no encontraron diferencias significativas en la cfVOP, aunque sí reportaron una disminución en el IA. Por su parte, Deiseroth et al. (118) sí que encontraron una reducción significativa en la cfVOP después de correr una maratón. Sin embargo, en este estudio también se reportó una relación inversa entre la composición corporal de la persona deportista y la reducción en la rigidez arterial. De esta manera, cuanto mayor era el índice de masa corporal (IMC) de la persona, menores fueron las reducciones en la cfVOP, llegando incluso a encontrarse aumentos en las personas con mayor IMC.

De esta manera, como se ha señalado antes, la mayoría de la evidencia parece indicar que las CLD tienen un efecto agudo positivo sobre la rigidez arterial, lo cual está en consonancia con los efectos positivos observados tras la realización del ejercicio aeróbico en general (104). Sin embargo, teniendo en cuenta la cantidad de personas que participan en CLD en la actualidad, la heterogeneidad de sus perfiles, y el amplio abanico de variables que pueden caracterizar a este tipo de carreras, es preciso realizar más investigaciones que ayuden a clarificar y cuantificar la dosis-respuesta, así como a determinar la influencia de otros factores que pueden jugar un papel importante en la respuesta vascular, tanto de la CLD como de la persona deportista.

1.4. RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO, LA TENSION ARTERIAL, Y LA RIGIDEZ ARTERIAL.

La relación entre la actividad del SNA, la tensión arterial, y la rigidez arterial sigue siendo un tema objeto de debate. Por un lado, se ha sugerido que la actividad del SNA podría estar implicada en el aumento de la rigidez arterial por causar un aumento en la tensión arterial, tanto a corto plazo (123), como de manera crónica o a largo plazo (124). Sin embargo, por otro lado, los estudios que han evaluado la relación entre el SNA y la rigidez arterial muestran resultados dispares, con algunos concluyendo que existe una relación directa (124, 125), pero otros concluyendo que esta relación no existe (126, 127), o que cuando existe, esta relación sólo se daría como consecuencia de los cambios en la tensión arterial (128).

En cuanto a los mecanismos que explican esta triple relación, está bien asumido que el aumento de la actividad vasoconstrictora producido por el SNA simpático puede incrementar la rigidez arterial de manera aguda al aumentar la presión sanguínea sobre la pared arterial, lo que también implica un aumento en la tensión arterial (123). Swierblewska et al. (124) sugieren que esta actividad simpática podría promover la fibrosis de la pared arterial por sus efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. De este modo, estos autores indican que una actividad elevada del SNA simpático podría estar implicada en el aumento de la rigidez de las grandes arterias a largo plazo y, por tanto, contribuir al desarrollo y progresión de la hipertensión y sus consecuencias.

Por otro lado, Lim et al. (129) encontraron que los cambios en la tensión arterial inducen a un aumento de la rigidez arterial, mostrando una relación de dependencia directa, esto es, a mayor tensión arterial, mayor rigidez arterial. Sin embargo, los mismos autores señalan que la correlación encontrada puede no corresponderse con una causalidad directa, proponiendo

alternativamente que la actividad simpática inducida por los estímulos que aplicaron para generar el aumento en la tensión arterial podría haber sido la causante de la rigidez arterial resultante.

En cuanto a esta triple relación y el ejercicio físico, Heffernan et al. (123) encontraron disminuciones en la rigidez arterial tras realizar una sesión de ejercicio aeróbico, junto con una disminución en la tensión arterial, y un aumento de la actividad simpática. En este caso, los autores sugieren que este mecanismo “contradictorio” de activación simpática con disminución en la rigidez arterial y en la tensión arterial, podría ser un mecanismo de compensación, con el SNA simpático actuando para oponerse a los descensos excesivos de tensión arterial tras el ejercicio.

Por otro lado, Fu et al. (130) también abordan esta triple relación y los efectos del ejercicio físico en su revisión, proponiendo que la activación del SNA simpático de manera repetida durante cada sesión de ejercicio resultaría en una disminución de su actividad a largo plazo, lo que llevaría a una disminución en la rigidez arterial y la tensión arterial.

Así pues, como se ha visto, la relación entre el sistema nervioso autónomo, la tensión arterial y la rigidez arterial parece clara. Sin embargo, durante el ejercicio físico, las relaciones de causalidad entre las mismas, así como la influencia relativa de cada una de ellas en los efectos sobre las otras todavía no se conoce con precisión. Adicionalmente, la cantidad de factores y variables que pueden actuar como confusoras añaden todavía más complejidad en la interpretación y cuantificación de esta triple relación (128). En cualquier caso, tanto las bases fisiológicas teóricas como la mayoría de la evidencia empírica parecen apoyar la existencia de la interacción de estas 3 variables en las respuestas al ejercicio. De esta manera, futuros estudios deberán profundizar en el conocimiento de esta interacción siendo un interesante campo de investigación en las ciencias del deporte.

2. HIPÓTESIS.



Las CLD inducen respuestas agudas sobre la actividad del SNA, observables en la VFC, la tensión arterial y la rigidez arterial, estando condicionadas dichas respuestas por las características de la carrera.

La regulación autónoma de la frecuencia cardiaca durante una CLD y después de la misma está relacionada con la intensidad del esfuerzo.

El registro de la VFC podría ser una herramienta válida para comprender mejor la relación entre la actividad del SNA y el rendimiento en una CLD.

3. OBJETIVOS.



Objetivo general: estudiar las respuestas agudas de las CLD sobre la VFC, la tensión arterial y la rigidez arterial.

Objetivos específicos:

1. Identificar y analizar de manera crítica la evidencia existente hasta la fecha sobre los efectos de las CLD en la VFC, la tensión arterial, y la rigidez arterial, para dar evidencia de cuáles son estos efectos y sus posibles condicionantes.
2. Combinar los resultados de todos los estudios publicados hasta la fecha en un metaanálisis, proporcionando así una medida cuantitativa de la magnitud de estos efectos, e identificando las posibles diferencias en función de las características intrínsecas de las propias CLD.
3. Analizar la influencia de una ultramaratón de montaña sobre el SNA mediante el análisis de la VFC.

4. METODOLOGÍA GENERAL.



Para conseguir los objetivos planteados, esta Tesis Doctoral se ha dividido en dos estudios diferenciados, presentados en forma de artículo científico, de los cuales uno está publicado, y el otro se encuentra en proceso de revisión para publicación. El primero de ellos se trata de un estudio de revisión, que trata de aportar una visión global a partir de la evidencia existente, y aborda los objetivos específicos 1 y 2. El segundo es un estudio experimental que aporta nueva evidencia empírica, y aborda el objetivo específico 3.

En este apartado 4 de “Metodología General” se describe brevemente la estructura de la Tesis Doctoral, detallando únicamente los aspectos genéricos del diseño y planificación de los estudios que forman parte de la misma. Al objeto de facilitar la lectura y comprensión de cada uno de estos estudios, en el apartado 5 de “Metodología Específica, Resultados y Discusión” se incluye el artículo completo correspondiente a cada uno de estos estudios, donde se detalla de manera específica la metodología utilizada en cada uno de los mismos.

A continuación, se muestran los aspectos generales de cada uno de los estudios en formato de tabla-resumen:

ESTUDIO 1

Artículo	<i>Calleja-Romero A, Vicente-Rodríguez G, Garatachea N. Acute effects of long-distance races on heart rate variability and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis.</i>
Revista	Journal of Sports Sciences.
Factor impacto	2.597
Estado	Sometido a revisión para publicación.
Fecha	23/04/2021
Tipo de estudio	Revisión sistemática con metaanálisis.
Pregunta de la investigación (PICO) (131)	<p><i>¿Qué efectos producen las CLD en la VFC y la rigidez arterial de las personas que las corren?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Población: participantes en CLD. - Intervención: correr una CLD. - Comparación: antes y después de la carrera. - Variables de interés: VFC y rigidez arterial.
Protocolo de investigación / Registro	<p>Revisión llevada a cabo siguiendo la metodología descrita en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (131), y presentada siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA (132).</p> <p>Protocolo publicado y registrado en el Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO: CRD42020192488) (133).</p>
Muestra	52 artículos en la revisión sistemática, de los cuales 48 artículos fueron incluidos en el metaanálisis.

ESTUDIO 2

Artículo	<i>Calleja-Romero A, López-Laval I, Sitko S, Hernando D, Vicente-Rodríguez G, Bailón R, Garatachea N. Effects of a 75-km mountain ultramarathon on heart rate variability in amateur runners.</i>
Revista	The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness.
Factor impacto	1.432
Estado	Publicado.
Fecha	18/06/2020
Tipo de estudio	Estudio con diseño cuasi experimental del tipo ‘antes-después’, en el que cada sujeto se compara consigo mismo, y con el resto de la muestra (evaluación intra- e inter-sujeto). Presentado en forma de artículo original.
Pregunta de la investigación (PICO) (131)	<p><i>¿Qué efectos produce una ultramaratón de montaña en la VFC de corredores aficionados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Población: corredores de montaña aficionados. - Intervención: correr una ultramaratón de montaña. - Comparación: antes, durante y después de la carrera. - Variable de interés: Índices en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia de la VFC.
Protocolo de investigación / Registro	<p>Protocolo de la investigación diseñado siguiendo los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos reconocidas por la Declaración de Helsinki de 1975 (revisado en las 64^o Asamblea General en Fortaleza, Brasil octubre de 2013) (134).</p> <p>Evaluación de los aspectos éticos, metodológicos y legales por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón: CEICA (Resolución favorable: ref. N^o 04/2019. Ver Anexo I).</p>
Muestra	21 corredores voluntarios de entre los participantes en las ultramaratones de montaña de 75 km (8 participantes) y 100 km (13 participantes) del

	<p>evento Canfranc-Canfranc de 2018. En la carrera de 100 km se produjeron 8 abandonos de los sujetos estudiados, y de los 5 que terminaron, 2 de ellos presentaron registros de la FC incompletos, por lo que se decidió no incluir esta carrera en el análisis estadístico. En el Anexo II se muestra, mediante un diagrama de flujo, el proceso de selección de la muestra.</p>
<p>Otros</p>	<p>En el Anexo III se muestra la documentación utilizada en la fase de reclutamiento y agradecimiento a los participantes del estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carta de invitación a participar voluntariamente en el estudio. Enviada desde la Organización de la carrera por correo electrónico a todas las personas inscritas en las carreras de 75 km y 100 km. - Cartas de selección o exclusión de la participación en el estudio, de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión. - Documento de información y consentimiento informado de los participantes. - Correo electrónico de agradecimiento e informe personalizado entregado a los participantes en el estudio. <p>En el Anexo IV se muestra el cuestionario online que se administró a los participantes del estudio, donde se recogieron datos demográficos, de estado de salud y experiencia deportiva.</p>

5. METODOLOGÍA ESPECÍFICA, RESULTADOS Y DISCUSIÓN.



A continuación, se presentan los artículos científicos que muestran la información específica de cada uno de los estudios realizados. Adicionalmente, en el punto 5.3 se incluye una discusión general de todos los resultados globales donde se ponen en común las evidencias alcanzadas.

5.1. Artículo de revisión: Efectos de las carreras de larga distancia en la VFC y la rigidez arterial: una revisión sistemática con metaanálisis.

(Artículo en inglés)

TITLE:

Acute effects of long-distance races on heart rate variability and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis.

AUTHORS:

Alberto CALLEJA-ROMERO^{1*}, Germán VICENTE-RODRÍGUEZ^{1,2,3,4}, Nuria GARATACHEA^{1,2,3,4}

¹Faculty of Health and Sport Science (FCSD), Department of Physiatry and Nursing, University of Zaragoza, Huesca, Spain; ²Growth, Exercise, Nutrition and Development Group and IIS-Aragon, Faculty of Health and Sport Sciences, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBER-Obn), Madrid, Spain; ⁴Instituto Agroalimentario de Aragón -IA2- (CITA-Universidad de Zaragoza), Zaragoza, Spain;

Corresponding author: Alberto CALLEJA-ROMERO, Faculty of Health and Sport Science (FCSD), Department of Physiatry and Nursing, University of Zaragoza, Pza. Universidad 3, 22002 Huesca, Spain. E-mail: calleja@unizar.es

ABSTRACT:

This study systematically reviewed and quantified the effects of running a long-distance race (LDR) on heart rate variability (HRV) and arterial stiffness (AS). All types of races of a distance equal to or greater than a marathon (≥ 42.2 km) were included. A total of 2,220 articles were identified, 52 were included in the qualitative analysis, and 48 were meta-analysed. The standardised mean difference pre- post-race of various time-domain and frequency-domain indices of HRV, mean arterial blood pressure (MAP), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was calculated. Regarding HRV, there was a significant decrease in most of the variables considered as markers of parasympathetic activity, indicating a shift of sympathovagal balance towards sympathetic predominance and reduced vagal tone. Regarding vascular variables, there was a significant drop in blood pressure and reduced AS. In conclusion, running an LDR seems to have a considerable acute effect on the autonomic nervous system, haemodynamics, and vascular properties. The observed effects could be categorised within the expected acute responses to long-lasting, high-intensity exercise.

Keywords: Autonomic nervous system; heart rate variability; arterial stiffness; long-distance races; running

LIST OF ABBREVIATIONS

ANS	Autonomic nervous system
AS	Arterial stiffness
BP	Blood pressure
cfPWV	Carotid-femoral pulse wave velocity
CI	Confidence interval
CV	Cardiovascular
CVD	Cardiovascular disease
DBP	Diastolic blood pressure
HR	Heart rate
HRV	Heart rate variability
ICROMS	Integrated quality criteria for the systematic review of multiple study designs
LDR	Long-distance race
LDRs	Long-distance races
HF/LF	Ratio high frequency/low frequency power
MAP	Mean arterial pressure
P_{HF}	Power in the high-frequency band
P_{LF}	Power in the low-frequency band
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
PWV	Pulse wave velocity
RMSSD	Square root of the mean squared differences of successive NN intervals
SBP	Systolic blood pressure
SD	Standard deviation
SDNN	Standard deviation of the NN intervals
SEM	Standard error of the mean
SMD	Standardized mean difference

Word count: 6193 words

TEXT

1. INTRODUCTION

The positive effects of regular moderate aerobic exercise on cardiovascular (CV) health are well known.¹ Physical activity in general, and aerobic exercise in particular, causes a transient CV homeostatic disruption that, followed by an adequate recovery, produces positive adaptations in the CV system². Nevertheless, prolonged strenuous exercise has been found to cause cardiac fatigue,³ arterial stiffness (AS)⁴, and other increased CV disease (CVD) risk factors⁵. Thus, despite that many studies have investigated this topic, it is still unclear which dose of exercise (i.e., volume, intensity, and modality) optimises or counteracts CV health benefits⁶.

Participation in a long-distance race (LDR), such as a marathon or an ultra-marathon, represent an external physiological stressor due to the high exercise volume (distance >42km and duration >2h) and the intrinsic competitive nature of the race⁷. LDRs have increased substantially in popularity and number of participants over the last few years⁸⁻¹⁰. This fact has significantly increased the interest within the research community. However, there is currently no consensus on the beneficial, neutral, or negative impact of an LDR on some CV variables, such as systolic function, vascular function, or inflammatory markers^{4, 11-13}.

Exercise-induced changes in vascular properties, haemodynamics, and autonomic nervous system (ANS) regulation have been shown to play a fundamental role in CV adaptations after prolonged exercise^{14, 15}. The ANS has an important influence on the regulation of heart rate (HR) and blood pressure (BP), and those are closely related to vascular properties and haemodynamics, both important parameters in the study of the CVD risk^{16, 17}.

HR variability (HRV) assessment is one of the most widely used methods employed to provide noninvasive indicators of ANS activity^{18, 19} and its interpretation has been explained extensively in previous literature¹⁸⁻²¹.

The stressful nature of the aerobic exercise associated with an LDR typically induces an increase in sympathetic activity and parasympathetic withdrawal in comparative terms to basal

conditions²². However, the magnitude of the shift towards sympathetic predominance after an LDR requires greater description²³ given that it may be influenced by both methodological factors of the study design, such as the timing of the measurement post-exercise¹⁵, and intrinsic characteristics of the LDR itself, such as distance²⁴ or characteristics of the terrain on which it is run (e.g., mountain²⁵, large altitude variation²⁶). Of course, individual factors, such as aerobic fitness levels, also influence the responses¹⁵.

The post-LDR HRV's timing of measurement is an important point to be considered when analysing ANS responses. The overall pattern of ANS following exercise shows an initial decrease of parasympathetic activity immediately post-exercise, followed by a progressive increase of its activity until it recovers the typical activity of the resting values²⁷. Stanley et al.¹⁵ quantitatively summarized the findings of eight studies that reported cardiac parasympathetic reactivation values in the acute recovery period following aerobic exercise. They found that the initial 10 min post-exercise elicits a very large to an extremely large reduction in cardiac parasympathetic activity. They also found that the recovery to near pre-exercise levels was produced within 90 min following low- and threshold-intensity exercise. However, it was required up to 24 h following low-intensity exercise and at least 48 h following high-intensity exercise for a complete recovery.

Exercise intensity has been proposed as a primary determinant of the post-exercise recovery of HRV^{15, 24}, but it is not clear how the interaction between intensity and exercise duration may influence the post-exercise recovery of HRV²⁴. A recent review conducted by Michael et al.²⁴ has suggested that exercise duration may influence the magnitude of the effect on HRV post-exercise when it is prolonged beyond some critical length but, to date, the distance-dose response has not been clearly elucidated.

Regarding race's terrain characteristics, Vernillo et al.²⁵ concluded that mountain races cause greater physiological strain than level races. And Bärtsch and Saltin²⁶ established that altitude and consequent hypoxia induce an increase in HR and sympathetic modulation. Nevertheless, Yamamoto et al.²⁸ found that only altitudes higher than 3,500m had an increment in HR and

sympathetic nervous system indicator, and a decrement in parasympathetic nervous system indicator during exercise at simulated altitude and hypoxia.

Regular aerobic exercise training has shown to have positive effects on vascular properties, diminishing AS and BP^{29, 30}. Regarding LDRs, despite a general trend toward decreased pulse wave velocity (PWV) after the race^{4, 12, 31}, a race distance influence has been observed, with greater reductions in AS after 45 km of running than those measured after an additional 30 km of running⁴. Conversely, some studies have reported acute reductions in large artery compliance (the inverse of AS) following the participation in ultra-marathon races^{32, 33}.

The overall objective of this paper is to provide an overview of the effects of LDRs on ANS and AS. This, in turn, will inform researchers, clinicians, coaches and practitioners about the magnitude of changes as a function of distance, altitude and running terrain, with important application in recreational and high-performance settings. Accordingly, we aimed to conduct a systematic review and meta-analysis on the impact of LDRs on HRV parameters and AS, and to identify race characteristics or methodological moderators that may explain a significant proportion of the magnitude of these changes.

2. METHODS

This systematic review and meta-analysis was performed according to the methods described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions³⁴ and reported following the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines³⁵. The systematic review protocol was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO: CRD42020192488).

2.1 Eligibility criteria

Studies were deemed eligible if they: (1) were published peer-reviewed in English or Spanish language; (2) included healthy human adults (≥ 18 years); (3) investigated the participation in a marathon or ultra-marathon footrace ($\geq 42,2$ km); and (4) reported pre- and post-race

measurements or change values of HRV, the considered gold standard for non-invasive AS assessment, namely carotid-femoral PWV(cfPWV)³⁶, or BP. Exclusion criteria included studies that involved: (1) laboratory experiments (i.e. treadmill running); (2) no pre- or post-race measurements.

2.2 Data sources and search strategy

The electronic databases of PubMed (MEDLINE), Scopus, SPORTDiscus and Web of Science were systematically searched, covering the period from database inception to 18th January 2021. The search strategy included terms for the three key outcomes: "heart rate variability", "arterial stiffness", and "long-distance races". The different terms of the respective outcomes were searched individually with Boolean operator OR, then combined using Boolean operator AND (heart rate variability AND long-distance races; arterial stiffness AND long-distance races). The search strategies were modified for each database to maximize sensitivity. The full search strategy is detailed in the Supplementary Material Appendix S1.

Additionally, reference lists of relevant articles and reviews identified in the searches were checked to find potentially relevant studies. Two authors conducted the literature search, reviewed the titles and abstracts, and checked if the article could be included in the review according to the inclusion criteria. Relevant articles were obtained in full, and the same authors independently assessed for eligibility. Disagreements at any stage were resolved by discussion. When consensus was not reached, a third author reviewed the debated articles.

2.3 Outcome measures and data extraction

Sample sizes of the studies, characteristics of the subjects (age, sex and body mass index), LDR details (distance, terrain, and maximum altitude achieved during the race), details of the pre-post measurements (time before and after the race, technique and body position), and main outcome measures (HRV and AS) were extracted from study reports using a piloted extraction form. Outcome data were registered as means and standard deviation (SD) or standard error of the mean

(SEM). If adequate data for meta-analysis was not reported, the corresponding author was contacted and asked for clarifications and to provide missing data. When a response could not be obtained and relevant data were graphed, Web Plot Digitizer³⁷ was used to obtain data from figures, as described previously³⁸. If subjects were repeatedly tested after the race, only the first measurement following race cessation was used for analysis to avoid unit-of-analysis error³⁴.

2.4 Risk of bias assessment

The risk of bias within included studies was assessed using the integrated quality criteria for the systematic review of multiple study designs (ICROMS) tool³⁹. Given the type of studies included in the review ('non-controlled before-after'), the 15 specific criteria established by the ICROMS tool were applied. According to the assessment scale used, the maximum quality score was 30, and according to the 'decision matrix' also included in the ICROMS tool, the minimum score for each study to be included in the review was 22. However, since no clear gold standard for quality assessment method in the review of observational studies exists, and misclassification of study quality may occur⁴⁰, we catalogued the studies that did not reach the minimum score as studies with a 'high risk of bias' rather than exclude them automatically. We then performed quantitative analyses by including and excluding studies classified as 'high risk of bias' to check whether they might be altering the meaning or magnitude of the results.

2.5 Statistical analysis

2.5.1 Assessment of effect size. Meta-analyses were performed using OpenMeta[Analyst]^{41,42}. A random-effects model (DerSimonian-Laird method) was used to account for possible between-study heterogeneity regarding study design, the methodology used to assess HRV and AS, and subject's characteristics³⁴. Hedges' g corrected standardized mean difference (SMD), and 95% confidence intervals (CI) values were calculated as the difference in means before and after the LDR divided by the pooled standard deviation. Separate meta-analyses were performed with those variables for which the effect size could be calculated from the reported results in at least four

different studies. This was possible for HR, five HRV related variables (the standard deviation of the NN intervals (SDNN), the square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD), power in the low-frequency band (P_{LF}), power in the high-frequency band (P_{HF}), LF/HF ratio), and for four AS related variables (cfPWV, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP)). The SMD measure was used to express effect size pre-post LDR, and its interpretation followed Cohen's classification. Consequently, SMD values of 0.2-0.5, 0.5-0.8, and >0.8 were interpreted as small, moderated and large effect sizes, respectively.⁴³ Data originally reported as mean \pm standard error or mean \pm CI were converted to mean \pm standard deviation for consistency following Cochrane guidelines³⁴. Data reported in logarithm-scale were transformed to raw data as described by Higgins et al.⁴⁴ to enable meta-analysis on the raw-scale alongside other included studies. *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

2.5.2 Assessment of heterogeneity. The heterogeneity level in the network of studies was expressed via the magnitude of the between-study variance Tau-square³⁴. The null hypothesis of homogeneity of true effects was tested using Q-test. The variability in effect estimates due to heterogeneity rather than sampling error (chance) was assessed by the I^2 statistic. The I^2 values of 30-50%, 50-75%, and $>75\%$ were interpreted as moderate, substantial and considerable heterogeneity, respectively³⁴.

2.5.3 Publication bias. We searched for potential publication bias by visually analysing funnel plots symmetry. Effect estimates were plotted against the standard error of the effect estimate on the vertical axis. Despite the well-documented limitations on this simplistic interpretation, asymmetrical funnel plots were considered to indicate a high risk of publication bias, while symmetrical funnels plots were considered to indicate low risk³⁴. Egger's regression asymmetry test was also used, taking values of <0.10 as a reference to determine the possibility of publication bias^{34, 45}. Additionally, and also despite its known limitations³⁴, the Rosenthal's Fail-Safe N sensitivity test⁴⁶ was calculated to explore publication bias's potential when the funnel plot showed asymmetry.

2.5.4 Effect modifiers analysis. Moderator analyses were conducted using subgroup analyses and meta-regressions. Separate meta-analyses were performed for the relevant subgroups with those outcomes reported in more than ten studies³⁴. Differences between subgroups were examined by checking the confidence interval of each summary mean difference³⁴. In addition, differences between subgroups were also investigated via meta-regression. This was possible only for the following three outcomes: HR, SBP, and DBP. The pre-specified characteristics subject to subgroup analyses and meta-regression were: (i) time point of post-race assessment (≤ 30 minutes, 31-60 minutes, and > 60 minutes after race cessation); (ii) race length (marathon, ultra-marathon); (iii) type of race (road, off-road); (iv) maximum altitude above sea level achieved during the race (< 2000 m: “low altitude”, > 2000 m: “moderate/high altitude”)²⁶.

3. RESULTS

3.1 Study selection

The initial search identified 2,220 articles, and four additional articles were identified following inspection of the reference lists of relevant articles. After removing duplicates, 1,073 articles were screened by their titles, and 170 articles were selected. Abstracts of the selected articles were then screened, and 103 were excluded, leaving 67 articles for full-text review. Fifteen articles were excluded due to the following reasons: (i) reported outcome measures not included in the present review (n=10); (ii) no LDR (n=3); (iii) no pre- post-LDR assessment (n=2). A total of 52 articles were included in the qualitative analysis. Six studies provided data in an unsuitable form for SMD calculation, and their authors were contacted by e-mail. Two of them replied and provided the requested data^{47, 48}. The other four could not be effectively contacted, or no response was received, and therefore could not be included in the quantitative analysis^{10, 49-51}. Thus, a total of 48 studies were included in the meta-analysis. Figure 1 illustrates the study selection process in a PRISMA flow diagram.

Figure 1 around here

3.2 Study characteristics

The main characteristics of the fifty-two included articles are summarized in Table 1.

3.2.1 Population. This review includes 1,245 subjects in the quantitative analysis, of which 1,027 are men, 130 women, and 88 are unknown. All athletes were over 18 years of age, and the mean age ranged from 27.4 to 51.6 years of age.

3.2.2 Long-distance races. Twenty-two studies assessed the effects of running a road marathon (42.2 km on flat course), one studied an off-road marathon (42.2 km on trail terrain with altitude changes), nine studied road ultra-marathons (> 42.2 km on flat course) ranging from 80 to 246 km, and twenty studied off-road ultra-marathons (> 42.2 km on trail terrain with altitude changes), ranging from 46 to 195 km. Note that the number of studies sums up to 58 because five articles reported the results of two subsamples separately^{4, 33, 48, 51, 52} and one article of three subsamples separately¹². From those studies which reported the maximum altitude above sea level achieved during the race, twenty-six were under 1,000 m. of altitude, four ranged from 1,000 to 2,000 m., eight ranged from 2,000 to 3,000 m., and three achieved an altitude higher than 3,000 m. (4,400 m. maximum).

Table I around here

3.3 Risk of bias

The average ICROMS score for all studies was 25.3 out of a possible maximum score of 30. Thirty-five studies obtained a score greater than 25, of which five obtained the maximum score. Only two studies were classified as "high risk of bias" for receiving a score of less than 22. The summary of the risk of bias within studies is presented in Table 2.

Table II around here

Supplementary material Appendix S2 shows funnel plots for those outcomes with at least ten studies included in the meta-analysis, namely HR, RMSSD, MAP, SBP, and DBP. Visual inspection did not suggest publication bias for RMSSD, SBP and DBP, but showed a slight asymmetrical appearance for HR, and MAP, suggesting either publication bias or true

nonexistence of the studies that would be located in the areas of the base where they are now missing. However, Egger's test did not show potential publication bias neither for HR ($p = 0.78$) nor for MAP ($p = 0.67$). Furthermore, Rosenthal's fail-safe N test showed that 23,591 missing samples would be needed to make the correlation nonsignificant for HR, and 157 for MAP, suggesting that publication bias, if exists, would have only a minimal influence on the observed correlations.

3.4 Meta-analyses

3.4.1 Heart rate variability. HR and time-domain indices of HRV, such as RMSSD, and SDNN were reported in forty-eight, ten, and seven studies respectively. The pooled analysis revealed a significant large increase in HR (figure 2 ; SMD = 2.07 ; 95% CI 1.87, 2.27 ; $p < 0.01$), and a significant large decrease in RMSSD (figure 3 (A); SMD = -0.81; 95% CI -1.18, -0.44; $p < 0.01$) and SDNN (figure 3 (B); SMD = -0.90; 95% CI -1.40, -0.41; $p < 0.01$). Significant substantial heterogeneity between studies was observed in the three outcomes: HR ($I^2 = 68.91\%$; $p < 0.01$), RMSSD ($I^2 = 55.31\%$; $p = 0.02$), and SDNN ($I^2 = 67.50\%$; $p < 0.01$). Frequency-domain variables such as P_{LF} and P_{HF} were reported in nine studies, and LF/HF ratio was reported in eight studies. No significant change was observed in P_{LF} (figure 4 (A); SMD = -0.12; 95% CI -0.49, 0.24; $p = 0.51$), whereas a significant moderated decrease in P_{HF} (figure 4 (B); SMD = -0.64; 95% CI -0.90, -0.39; $p < 0.01$), and a significant small increase in LF/HF ratio (figure 4 (C); SMD = 0.42; 95% CI 0.08, 0.76; $p < 0.01$) was found. Significant moderate heterogeneity between studies was observed in P_{LF} ($I^2 = 49.45\%$; $p = 0.05$), whereas non-significant no heterogeneity was observed in P_{HF} ($I^2 = 0\%$; $p = 0.56$) and LF/HF ratio ($I^2 = 36.45\%$; $p = 0.14$).

Figure 2 around here

Figure 3 around here

Figure 4 around here

3.4.2 Arterial Stiffness. CfPWV was reported in eight studies. As seen in figure 5, a small but significant decrease was observed post-race (SMD = -0.39; 95% CI -0.69, -0.09; $p = 0.01$). No significant moderate heterogeneity between studies was found ($I^2 = 34.89\%$; $p = 0.15$). Similarly, a significant reduction in BP was identified following an LDR, with significant negative SMD post-race compared to pre-race in SBP, DBP and MAP. As shown in figure 6 (A), there was a significant large decrease in SBP (SMD = -0.81; 95% CI -0.94, -0.67; $p < 0.01$), with significant moderate heterogeneity between studies ($I^2 = 51.68\%$; $p < 0.01$). A moderated significant decrease in DBP and MAP was also observed (figure 6 (B); SMD = -0.77; 95% CI -0.93, -0.60; $p < 0.01$; and figure 6 (C); SMD = -0.74; 95% CI -1.1, -0.39; $p < 0.01$ respectively), both with substantial heterogeneity between studies ($I^2 = 62.18\%$; $p < 0.01$; and $I^2 = 60.06\%$; $p < 0.01$ respectively).

Figure 5 around here

Figure 6 around here

3.5 Additional analyses

Subgroup analyses and meta-regressions were performed for outcomes reported in more than ten studies,³⁴ (i.e. HR, SBP, and DBP). Supplementary material Appendix S3 shows bubble plots of meta-regressions that reached statistical significance.

3.5.1 Timepoint of post-race assessment. Subgroup analysis revealed a significant influence of the time point of post-race assessment on the magnitude of effects, only for HR. When the studies were clustered in three subgroups (≤ 30 minutes, 31-60 minutes, and > 60 minutes after race cessation), a difference between effect sizes pooled within subgroups was found. The SMD for the subgroup of studies which assessed HR up to 30 min after race cessation was 2.11 (95% CI 1.87, 2.35; $p < 0.01$); 2.07 (95% CI 1.58, 2.56; $p < 0.01$) within 31-60 min after the race; and 1.86 (95% CI 1.20, 2.52; $p < 0.01$) later than 60 min after race cessation. The meta-regression showed a small but significant association between time point of post-race assessment (min) and magnitude of effects (covariate coefficient = -0.001; 95% CI -0.02, 0.00; $p = 0.03$).

3.5.2 Race distance. Subgroup analysis revealed influence of the race distance on the magnitude of effects for HR, SBP, and DBP. When the studies were clustered in two subgroups (marathon, ultra-marathon), a difference between effect sizes pooled within subgroups was found. Marathon races induced greater effects than ultra-marathon races on HR (SMD = 2.41; 95% CI 2.11, 2.71; $p < 0.01$ vs SMD = 1.81; 95% CI 1.59, 2.02; $p < 0.01$ respectively) and DBP (SMD = -0.77; 95% CI -1.04, -0.70; $p < 0.01$ vs SMD = -0.75; 95% CI -0.96, -0.26; $p < 0.01$ respectively), whereas ultra-marathon races produced greater effects than marathon races on SBP (SMD = -0.88; 95% CI -1.08, -0.67; $p < 0.01$ vs SMD = -0.73; 95% CI -0.89, -0.56; $p < 0.01$ respectively). The meta-regression showed a small but significant association between race distance (km) and magnitude of effects on HR (covariate coefficient = -0.004; 95% CI -0.08, 0.00; $p = 0.04$). Meta-regressions with SBP and DBP did not reach statistical significance.

3.5.3 Terrain. Subgroup analysis revealed influence of the type of race on the magnitude of effects for HR, SBP, and DBP. When the studies were grouped in two subgroups (road, off-road), a difference between effect sizes pooled within subgroups was found. Road races produced greater effects than off-road races on HR (SMD = 2.17; 95% CI 1.91, 2.44; $p < 0.01$ vs SMD = 1.95; 95% CI 1.66, 2.24; $p < 0.01$ respectively) SBP (SMD = -0.87; 95% CI -1.04, -0.70; $p < 0.01$ vs SMD = -0.71; 95% CI -0.93, -0.49; $p < 0.01$ respectively), and DBP (SMD = -0.83; 95% CI -1.07, -0.58; $p < 0.01$ vs SMD = -0.67; 95% CI -0.85, -0.49; $p < 0.01$ respectively).

3.5.4 Altitude. Subgroup analysis revealed influence of the maximum altitude above sea level achieved during the race on the magnitude of effects for HR, SBP, and DBP. When the studies were grouped in two subgroups (“low altitude”, “moderate/high altitude”), a difference between effect sizes pooled within subgroups was found. Low altitude races produced greater effects than moderate/high altitude races on HR (SMD = 2.13; 95% CI 1.87, 2.39; $p < 0.01$ vs SMD = 1.88; 95% CI 1.49, 2.28; $p < 0.01$ respectively), SBP (SMD = -0.90; 95% CI -1.06, -0.73; $p < 0.01$ vs SMD = -0.45; 95% CI -0.79, -0.20; $p < 0.01$ respectively), and DBP (SMD = -0.79; 95% CI -

0.99, -0.59; $p < 0.01$ vs SMD = -0.61; 95% CI -0.85, -0.38; $p < 0.01$ respectively). However, meta-regressions with HR, SBP and DBP did not reach statistical significance.

3.6 Synthesis of results

In summary, as shown in Table III, a significant decrease in the variables considered as markers of parasympathetic activity (SDNN; RMSSD; P_{HF}), along with a significant increase in HR and the sympathovagal LF/HF ratio, were observed following the participation in an LDR. Based on Cohen's classification, the effect was large (> 0.8) on HR, RMSSD, and SDNN post-race, moderated (0.5-0.8) on P_{HF} , and small (0.2-0.5) on LF/HF ratio.

Furthermore, a significant decrease in AS and BP was observed, with negative SMD pre- post-race in cfPWV, SBP, DBP and MAP. Based on Cohen's classification, the effect was large on SBP post-race, moderated on DBP and MAP, and small on cfPWV.

Subgroup analyses and meta-regressions revealed a small but significant association between timing of post-race measurement and pre-post change only for HR, indicating that early post-race measurements were more likely to show greater effects on HR compared to a later measurement. The race distance was associated with greater effects on SBP and with smaller effects on DBP and HR. The regression coefficient only reached statistical significance for race distance and HR, indicating that longer races (ultra-marathons) were more likely to show smaller effects on HR post-race than shorter ones (marathons). Road races were associated with greater HR, SBP, and DBP post-race decreases compared to off-road races. Finally, the maximum altitude reached during the race was inversely associated with pre-post changes on examined outcomes. Low altitude races showed greater decreases in HR, SBP, and DBP than moderate/high altitude races. However, the regression coefficient did not reach statistical significance. A summary of subgroup analyses and meta-regressions is shown in Table IV.

Table III around here

Table IV around here

4. DISCUSSION

The current systematic review with meta-analysis showed that LDRs are associated with acute effects on HRV and AS. The pooled analysis identified reduced parasympathetic and increased sympathetic activity of the ANS, and reduced AS and BP post-race. Additionally, distance, altitude, and time elapsed between race completion and measurement showed an inverse relationship with the effects' magnitude. Furthermore, road races seem to induce larger effects than off-road races.

The observed pre- post-LDR changes in ANS activity reflect the shift of sympathovagal balance towards sympathetic predominance and reduced vagal tone. Most of the studies have reported reduced HRV indices usually considered as markers of parasympathetic activity¹⁸ such as SDNN^{23, 63, 68, 75, 90, 91}, RMSSD^{23, 58, 63, 68, 74-76, 88, 90}, and P_{HF}^{23, 54, 58, 60, 63, 68, 76, 88, 90}, showing a typical acute response to a stressor stimulus (i.e. LDR)¹⁸. The different magnitude of changes supports the current theory that HRV is more an indicator of vagal than of sympathetic activity^{16, 92}, with large and moderate effects in most of the indices considered as markers of parasympathetic activity (SDNN; RMSSD; P_{HF}), and only a small effect on sympathovagal ratio LF/HF. HR post-race, which may provide a quantifiable measure of disturbances in autonomic control in response to endurance exercise⁹³, showed the most remarkable change in the pooled analysis (SMD: 2.07). Since changes in parasympathetic activity are known to be quick and short-lived, whereas the sympathetic nervous system can attenuate the parasympathetic influence⁹⁴, this result suggests that increased HR post-race most probably reflects the increase in sympathetic tone caused by the LDR. On a practical level, this means that, once the LDR has finished, even though the stressor stimulus of exercise has ceased, the sympathetic ANS remains with increased activity for some time, returning to its basal level in a time-dependent manner²⁴.

The vast majority of the included studies assessed HR and HRV within 60 minutes post-race. Reported effects in the subgroups of studies that assessed HR within 30 minutes post-race, 31-60 minutes post-race, and later than 60 minutes post-race showed an inverse relationship between

the magnitude of the observed effects and the time delay between the end of the race and the post-assessment. That is, studies that evaluated later observed smaller effects. A previous review concluded that cardiac parasympathetic reactivation demonstrate a time-dependent recovery and eventual return to pre-exercise levels¹⁵, and this is also confirmed by the results of our meta-regression, which showed a small but significant association between the time point of HR post-race assessment (min) and magnitude of effects (covariate coefficient = 0.001). From a methodological point of view, this enhances the importance of performing the post-exercise measurement as early as possible to assess the real effects that the LDR has induced on the ANS. Additionally, it provides information regarding the monitoring of recovery in the minutes post-exercise that can be taken as a practical reference.

Regarding the race characteristics that showed an influence on the magnitude of ANS disturbance, our analysis suggests that marathon races cause greater disturbance than ultra-marathon races, road races greater disturbance than off-road races, and low altitude races greater disturbance than high altitude races. One possible explanation for these results is that exercise intensity is the key determinant of the ANS disturbance, in agreement with the conclusions of a previous review on cardiac autonomic responses conducted by Michael et al.²⁴ Previous studies have concluded that an increase in the race time may reduce relative exercise intensity^{90,95}, and this could explain the inverse correlation found between race length (km) and magnitude of effects pre-post on HR (covariate coefficient = -0.004). Road races causing greater ANS disturbance than off-road races could be explained by the higher pace on road races than on off-road ones⁹⁶, despite Vernillo et al.²⁵ concluded that uphill and downhill running causes greater physiological strain than level running. This difference may be because the dynamics of muscle recovery (as studied by Vernillo et al.) and ANS (as analysed in our meta-analysis), although related, do not follow a uniform linear relationship pattern, as seen in previous studies²³. Similarly, low altitude races causing greater ANS disturbance than high altitude races may seem counterintuitive, since it is well established that altitude and acute hypoxia induce an increase in HR and sympathetic modulation^{26, 58}. In this case, a higher intensity in low altitude races may explain, again, this correlation. In a practical sense, this compilation of results would indicate that, concerning the

magnitude of the ANS's effect, the intensity at which an LDR is run is more important than the LDR characteristics, but bearing in mind that these characteristics, in turn, influence the intensity of the race. However, since the exercise intensity was not reported in most of the studies included in this review, interpretation of the correlations mentioned above should be made with care. To confirm the aforementioned correlations, future studies will need to be conducted controlling and assessing intensity in LDRs with different length, terrain characteristics, and achieved altitude.

The decreased cfPWV after an LDR demonstrated in the present review and meta-analysis suggests an acutely decreased central (carotid-femoral) AS following not only moderate intensity and short duration exercise⁹⁷, but also the high intensity and long duration exercise such as LDRs. The significant and large drop in SBP post-race and the moderated drop on DBP and MAP found in meta-analyses confirm a post-exercise hypotensive response, as previously described following prolonged exercise⁹⁸. In a practical sense, it should be noted that this decrease in BP is considered a normal post-exercise physiological response. Besides, that increased hypotension is not necessarily associated with an increased risk of syncope⁹⁸. Interestingly, a recent review carried out by Mutter et al.⁹⁹ found that immediately post aerobic exercise (0-5 min), the AS of the central arterial segments is increased relative to resting values, and after that (>5 min) decreases to a level at or below resting values. Given the data reported in the studies included in our review and the intrinsic characteristics of assessments made at the end of a real race, we assume that these were made after a time post-exercise greater than 5 minutes. Thus, the results of our meta-analysis would be in line with the findings of this previous review. As happened before with HR post-race measurements, this shows the methodological importance to give consistent results. Even so, it should be noted that none of the reviewed studies by Mutter et al. included an LDR (or a protocol of similar duration and intensity) as the acute physical stressor.

Although most studies report reduced central AS following a LDR^{4, 12, 31, 84}, this issue remains open for debate since other important studies in the field have reported different outcomes. Vlachopoulos et al.⁷ found no significant differences in AS following a marathon; Burr et al.³² reported decreased arterial compliance (opposite to AS) following a mountain ultra-marathon (120-195 km), and Bonsignore et al.³³ found increased arterial compliance following an 80 km

ultra-marathon, but decreased arterial compliance following a 195 km ultra-marathon. It has been proposed that particularly long duration races may have adverse effects on AS⁴, however, this hypothesis has not been confirmed by subsequent studies, where a decrease has been observed following 50, 80 and 160 km¹². Overall, the pooled analysis in our review has shown a decrease in central AS and, therefore, not supports the hypothesis of adverse effects on AS caused by long duration races. Nevertheless, we have analyzed AS through cfPWV assessment following an LDR, but we have not included arterial compliance outcomes. In this context, despite AS is the theoretical inverse of arterial compliance, it has been proposed that these measures may differ substantially because of the segments of the body where each method detect the properties of the vessels (cfPWV: aorta; arterial compliance: estimation of all capacitance vessels throughout the body)⁴. Thus, the hypothesis of a different effect on the aorta versus a general effect on the rest of the blood vessels could be maintained. Hence, further research analyzing differences in AS and arterial compliance assessment following a LDR is required to confirm and clarify potential differences.

Regarding the race characteristics which showed an influence on the magnitude of the drop on BP post-race, our analysis suggests that marathon races cause a greater reduction in DBP than ultra-marathon races, but a smaller drop on SBP; road races greater reduction on both SBP and DBP than off-road races; and low altitude races greater drop on both SBP and DBP than high altitude races. In essence, the studied race characteristics had the same moderator effects on BP as on the ANS discussed above except for race distance, which positively correlates with the drop in SBP. That is, longer races produced a greater reduction in SBP than shorter ones, the opposite for DBP and HR as discussed above. Previous studies have found that systolic function requires a longer-term effort to be affected than diastolic filling¹⁰⁰. Interestingly, Middleton et al.¹⁰¹ concluded in their meta-analysis about left ventricular function immediately following prolonged exercise that exercise duration is an important factor in the impairment of the systolic function. However, they did not find the same impact on the diastolic filling. Nevertheless, it is worth noting that such correlations between race characteristics and BP were only found in our review in the subgroup analysis but did not reach statistical significance in any meta-regressions. Thus, we can

conclude that analyzed race characteristics have a greater influence on the pre- post-race effects on ANS than on haemodynamics.

The relationship between ANS activity, PWV and BP is still a matter of discussion. It has been suggested that increased sympathetic vasoconstrictor mechanisms may increase AS by applying a constraint on the arterial wall.⁹⁷ Swierblewska et al.¹⁰² proposed an independent relationship between ANS activity, PWV and BP, hypothesizing that the sympathetic nervous system may promote an increase in PWV by its effects on the renin-angiotensin-aldosterone system, promoting arterial wall fibrosis, and then sympathetic-mediated increases in PWV may precede and promote BP elevations. However, there is a coexistence of sympathetic activation and vasodilation in our results, which may lead to a decreased PWV and BP. This combination has been previously reported following aerobic exercise^{97, 103}, suggesting that vasodilator effect may offset reflex sympathetic activation directed to the vasculature, opposing excessive drops in BP following exercise. Another possible reason for the diminished BP despite increased sympathetic activity is dehydration. As hydration state may influence AS⁷, dehydration in LDR runners after the race may contribute partially to the drop in the BP. Since PWV is pressure dependent, diminished BP following endurance exercise has been proposed as a potential influencer and confounder in PWV measures^{4, 7}. However, the close relationship between AS and BP does not allow the identifying of the true cause and effect relationship, which can be bidirectional¹².

Our review has inherent limitations which need recognition. First, the quasi-experimental study design of included studies is an important limitation of this review and its meta-analyses. This aspect limits the strength of the conclusions, and it may have confounded the observed associations of the review in the same way that not true experimental studies may do so. Second, the noninvasive assessment of AS (i.e. cfPWV) introduces a possibility of estimation error or a misinterpretation of confounding factors. However, given the intrinsic characteristics of pre-post race field investigations and the validity of cfPWV measures for assessing AS (Class I, Level of Evidence A)¹⁰⁴, the use of this outcome is justified for its inclusion in the review and meta-analysis. Third, there was great heterogeneity amongst included studies in terms of participants, LDR characteristics, and outcome assessment. Finally, our subgroups and meta-regression

analyses were only possible for HR, SBP and DBP, but not for any time domain or frequency domain HRV indices or specific PWV measurements. Nevertheless, this review's results may contribute to identifying the limitations of current research designs and thus improving the experimental approach of future studies. Furthermore, as a meta-analysis, the present study overcomes the potentially biased review and weighting of the studies' results to date to interpret evidence on these issues.

Summary and Conclusions

This systematic review and meta-analysis shows a shift of sympathovagal balance towards sympathetic predominance and reduced vagal tone, along with a drop in BP and reduced AS following an LDR. Furthermore, observed changes in the ANS, haemodynamics, and vascular properties were influenced by the timing of the measurement post-exercise, race distance, type of terrain (road or off-road), and the maximum altitude above sea level achieved during the race. As expected, the observed changes on the ANS and BP were time-dependent; that is, the later the post-race assessment, the smaller the observed changes pre- post-race. However, based on the scientific literature available to date, it is not yet possible to determine precisely the point in time when the effects are greatest and then return to baseline values. Interestingly, marathons showed greater effects on the HR and DBP post-race than ultra-marathons, but smaller effects on the SBP. Road races caused greater effects on HR, systolic and diastolic BP than off-road races. Altitude also had an important effect on studied variables. Such is races achieving higher altitudes above sea level showed smaller effects on HR, systolic and diastolic BP than those achieving lower altitudes.

Nevertheless, given the quasi-experimental nature of the studies included in this review, these results should be interpreted cautiously. Future studies with a controlled experimental design are necessary, and further research should be undertaken to study the specific acute effects of running LDRs with different characteristics on the HRV and the AS. Also, in future research, it could be

interesting to investigate the long-term effects and adaptations of training and running LDRs on the ANS and vascular properties of athletes.

Acknowledgements:

The authors would like to acknowledge the collaboration of the authors of the articles included in the review Dr Joan Carles Trullàs and Dr Lukasz A. Malek, for their help in providing data from their study when contacted. Also, the authors would like to acknowledge the assistance offered by Dr Jorge Marín-Puyalto in the statistical treatment of the data

Declaration of interest statement- The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Author's contributions.- All authors have given substantial contributions to the conception and the design of the manuscript, acquisition, analysis and interpretation of the data. All authors have participated in drafting the manuscript and revised it critically. All authors read and approved the final version of the manuscript.

REFERENCES

1. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*. Aug 5 2014;64(5):472-81. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.058
2. Lambert M, Borresen J. A Theoretical Basis of Monitoring Fatigue: A Practical Approach for Coaches. *International Journal of Sports Science & Coaching*. 2006;1(4):371-388. doi:10.1260/174795406779367684
3. Dawson EA, Whyte GP, Black MA, et al. Changes in vascular and cardiac function after prolonged strenuous exercise in humans. *Journal of applied physiology*. 2008 Nov 2008;105(5)doi:10.1152/jappphysiol.90837.2008
4. Burr JF, Phillips AA, Drury TC, Ivey AC, Warburton DE. Temporal response of arterial stiffness to ultra-marathon. *International journal of sports medicine*. 2014;35(08):658-663.
5. Christou GA, Pagourelas ED, Anifanti MA, et al. Exploring the determinants of the cardiac changes after ultra-long duration exercise: The echocardiographic Spartathlon study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020:2047487319898782.
6. George K, Spence A, Naylor LH, Whyte GP, Green DJ. Cardiac adaptation to acute and chronic participation in endurance sports. *Heart*. Dec 2011;97(24):1999-2004. doi:10.1136/heartjnl-2011-300536
7. Vlachopoulos C, Kardara D, Anastasakis A, et al. Arterial stiffness and wave reflections in marathon runners. *Am J Hypertens*. Sep 2010;23(9):974-9. doi:10.1038/ajh.2010.99
8. Cejka N, Rüst C, Lepers R, Onywera V, Rosemann T, Knechtle B. Participation and performance trends in 100-km ultra-marathons worldwide. *Journal of sports sciences*. 2014 2014;32(4)doi:10.1080/02640414.2013.825729
9. Millet GP, Millet GY. Ultramarathon is an outstanding model for the study of adaptive responses to extreme load and stress. *BMC Med*. Jul 19 2012;10:77. doi:10.1186/1741-7015-10-77

10. Franco V, Callaway C, Salcido D, McEntire S, Roth R, Hostler D. Characterization of electrocardiogram changes throughout a marathon. *Eur J Appl Physiol*. Aug 2014;114(8):1725-35. doi:10.1007/s00421-014-2898-6
11. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *European heart journal*. 2012;33(8):998-1006.
12. King TJ, Coates AM, Tremblay JC, et al. Vascular Function Is Differentially Altered by Distance following Prolonged Running. *Medicine and science in sports and exercise*. 08/15/2020 2020;doi:10.1249/MSS.0000000000002493
13. Barros ES, Nascimento DC, Prestes J, et al. Acute and Chronic Effects of Endurance Running on Inflammatory Markers: A Systematic Review. Systematic Review. *Frontiers in Physiology*. 2017-October-17 2017;8(779)doi:10.3389/fphys.2017.00779
14. Ashley EA, Kardos A, Jack ES, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype predicts cardiac and autonomic responses to prolonged exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 08/01/2006 2006;48(3)doi:10.1016/j.jacc.2006.02.071
15. Stanley J, Peake JM, Buchheit M. Cardiac parasympathetic reactivation following exercise: implications for training prescription. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2013 Dec 2013;43(12)doi:10.1007/s40279-013-0083-4
16. Weberruss H, Maucher J, Oberhoffer R, Müller J. Recovery of the cardiac autonomic nervous and vascular system after maximal cardiopulmonary exercise testing in recreational athletes. *Eur J Appl Physiol*. Jan 2018;118(1):205-211. doi:10.1007/s00421-017-3762-2
17. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27(21):2588-2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
18. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996;17(3):354-381. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868

19. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. Sep 2015;17(9):1341-53. doi:10.1093/europace/euv015
20. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, Plews D, Froelicher V. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of using mHealth Technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. Aug 2018;7(3):193-198. doi:10.15420/aer.2018.27.2
21. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, Froelicher V, Plews D. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of Using mHealth technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part Two: Prognosis and Training. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. Dec 2018;7(4):247-255. doi:10.15420/aer.2018.30.2
22. Gronwald T, Hoos O. Correlation properties of heart rate variability during endurance exercise: A systematic review. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2020 Jan 2020;25(1)doi:10.1111/anec.12697
23. Fazackerley LA, Fell JW, Kitic CM. The effect of an ultra-endurance running race on heart rate variability. *Eur J Appl Physiol*. Sep 2019;119(9):2001-2009. doi:10.1007/s00421-019-04187-6
24. Michael S, Graham KS, Davis GM. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals—A Review. Review. *Frontiers in Physiology*. 2017-May-29 2017;8(301)doi:10.3389/fphys.2017.00301
25. Vernillo G, Giandolini M, Edwards WB, et al. Biomechanics and physiology of uphill and downhill running. *Sports Medicine*. 2017;47(4):615-629.
26. Bärtsch P, Saltin B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports*. Aug 2008;18 Suppl 1:1-10. doi:10.1111/j.1600-0838.2008.00827.x

27. Plews DJ, Laursen PB, Stanley J, Kilding AE, Buchheit M. Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. *Sports Med.* Sep 2013;43(9):773-81. doi:10.1007/s40279-013-0071-8
28. Yamamoto Y, Hoshikawa Y, Miyashita M. Effects of acute exposure to simulated altitude on heart rate variability during exercise. *Journal of Applied Physiology.* 1996;81(3):1223-1229.
29. Bhuva AN, D'Silva A, Torlasco C, et al. Training for a first-time marathon reverses age-related aortic stiffening. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(1):60-71.
30. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation.* 09/12/2000 2000;102(11)doi:10.1161/01.cir.102.11.1270
31. Deiseroth A, Nussbaumer M, Drexel V, et al. Influence of body composition and physical fitness on arterial stiffness after marathon running. *Scand J Med Sci Sports.* Dec 2018;28(12):2651-2658. doi:10.1111/sms.13283
32. Burr JF, Bredin SS, Phillips A, et al. Systemic arterial compliance following ultra-marathon. *International journal of sports medicine.* 2012;33(03):224-229.
33. Bonsignore A, Bredin SS, Wollmann H, et al. The influence of race length on arterial compliance following an ultra-endurance marathon. *European journal of sport science.* 2017;17(4):441-446.
34. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* John Wiley & Sons; 2019.
35. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine.* 2009;151(4):264-269.
36. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity. *Journal of hypertension.* 2012 Mar 2012;30(3)doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
37. *WebPlotDigitizer.* Version 4.4. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>; 2020.

38. Kadic AJ, Vucic K, Dosenovic S, Sapunar D, Puljak L. Extracting data from figures with software was faster, with higher interrater reliability than manual extraction. *Journal of clinical epidemiology*. 2016;74:119-123.
39. Zingg W, Castro-Sanchez E, Secci F, et al. Innovative tools for quality assessment: integrated quality criteria for review of multiple study designs (ICROMS). *Public Health*. 2016;133:19-37.
40. Egger M, Smith GD, Schneider M. Systematic reviews of observational studies. *Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context*. 2001:211-227.
41. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of statistical software*. 2010;36(3):1-48.
42. Wallace BC, Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Lau J, Trow P, Schmid CH. Closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. *J Stat Softw*. 2012;49(5):1-15.
43. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic press; 2013.
44. Higgins JP, White IR, Anzures-Cabrera J. Meta-analysis of skewed data: combining results reported on log-transformed or raw scales. *Statistics in medicine*. 2008;27(29):6072-6092.
45. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 1997;315(7109):629-634.
46. Rosenthal R. *Meta-Analytic Procedures for Social Science Research* Sage Publications: Beverly Hills, 1984, 148 pp. *Educational Researcher*. 1986;15(8):18-20.
47. Malek LA, Czajkowska A, Mróz A, Witek K, Nowicki D, Postuła M. Factors Related to Cardiac Troponin T Increase after Participation in a 100 Km Ultra-Marathon. *Diagnostics (Basel)*. Mar 19 2020;10(3)doi:10.3390/diagnostics10030167
48. Trullàs JC, Roca E, Guillermo A, Bové L, Gibert J. Ultra Pirineu 2017: Characteristics of elite and non-elite runners and effects on health of a mountain marathon: Serialmed-UP pilot study. *Apunts Medicina de l'Esport*. 2018;53(200):139-146.

49. Landman ZC, Landman GO, Fatehi P. Physiologic alterations and predictors of performance in a 160-km ultramarathon. *Clin J Sport Med*. Mar 2012;22(2):146-51. doi:10.1097/JSM.0b013e318243ffdc
50. Pressler A, Hanssen H, Dimitrova M, Krumm M, Halle M, Scherr J. Acute and chronic effects of marathon running on the retinal microcirculation. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):864-868.
51. Stork TV, Mockel M, Eichstadt H, Muller RM, Hochrein H. Noninvasive assessment by pulsed Doppler ultrasound of left ventricular filling behavior in long distance runners during marathon race. *Am J Cardiol*. Nov 1 1991;68(11):1237-41. doi:10.1016/0002-9149(91)90203-w
52. Gratz G, Mayer H, Luft FC, Skrabal F. Determinants of fast marathon performance: low basal sympathetic drive, enhanced postcompetition vasodilatation and preserved cardiac performance after competition. *Br J Sports Med*. Nov 2008;42(11):882-8. doi:10.1136/bjism.2007.044271
53. Belinchon-Demiguel P, Clemente-Suárez VJ. Psychophysiological, body composition, biomechanical and autonomic modulation analysis procedures in an ultraendurance mountain race. *Journal of medical systems*. 2018;42(2):32.
54. Bernardi L, Passino C, Robergs R, Appenzeller O. Acute and persistent effects of a 46-kilometer wilderness trail run at altitude: cardiovascular autonomic modulation and baroreflexes. *Cardiovasc Res*. May 1997;34(2):273-80. doi:10.1016/s0008-6363(97)00025-4
55. Blaber AP, Walsh ML, Carter JB, Seedhouse EL, Walker VE. Cardiopulmonary physiology and responses of ultramarathon athletes to prolonged exercise. *Can J Appl Physiol*. Oct 2004;29(5):544-63. doi:10.1139/h04-035
56. Calleja-Romero A, López-Laval I, Sitko S, et al. Effects of a 75-km mountain ultramarathon on heart rate variability in amateur runners. *J Sports Med Phys Fitness*. Oct 2020;60(10):1401-1407. doi:10.23736/s0022-4707.20.10860-0
57. Christensen DL, Espino D, Infante-Ramirez R, et al. Transient cardiac dysfunction but elevated cardiac and kidney biomarkers 24 h following an ultra-distance running event in Mexican Tarahumara. *Extreme physiology & medicine*. 2017;6(1):3.

58. Cornolo J, Brugniaux JV, Macarlupu JL, Privat C, Leon-Velarde F, Richalet JP. Autonomic adaptations in andean trained participants to a 4220-m altitude marathon. *Med Sci Sports Exerc.* Dec 2005;37(12):2148-53. doi:10.1249/01.mss.0000179901.19280.85
59. Cote AT, Phillips AA, Foulds HJ, et al. Sex differences in cardiac function after prolonged strenuous exercise. *Clinical Journal of Sport Medicine.* 2015;25(3):276-283.
60. Daniłowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, Ratkowski W, et al. A 100 km Run Does Not Induce Persistent Predominance of Sympathetic Activity During 24-Hour Recovery in Amateur Male Athletes. *Hellenic J Cardiol.* 2015;56:271-272.
61. Dávila-Román VG, Guest TM, Tuteur PG, Rowe WJ, Ladenson JH, Jaffe AS. Transient right but not left ventricular dysfunction after strenuous exercise at high altitude. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30(2):468-473.
62. Faconti L, Parsons I, Farukh B, et al. Post-exertional increase in first-phase ejection fraction in recreational marathon runners. *JRSM Cardiovascular Disease.* 2020;9:2048004020926366.
63. Foulds HJ, Cote AT, Phillips AA, et al. Characterisation of baroreflex sensitivity of recreational ultra-endurance athletes. *Eur J Sport Sci.* 2014;14(7):686-94.
doi:10.1080/17461391.2014.884169
64. George K, Oxborough D, Forster J, et al. Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *The Journal of physiology.* 2005;569(1):305-313.
65. Hanssen H, Keithahn A, Hertel G, et al. Magnetic resonance imaging of myocardial injury and ventricular torsion after marathon running. *Clinical science.* 2011;120(4):143-152.
66. Hart E, Shave R, Middleton N, George K, Whyte G, Oxborough D. Effect of preload augmentation on pulsed wave and tissue Doppler echocardiographic indices of diastolic function after a marathon. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2007;20(12):1393-1399.

67. Holtzhausen LM, Noakes TD. The prevalence and significance of post-exercise (postural) hypotension in ultramarathon runners. *Medicine and science in sports and exercise*. 1995 Dec 1995;27(12)
68. Hynynen E, Vesterinen V, Rusko H, Nummela A. Effects of moderate and heavy endurance exercise on nocturnal HRV. *International journal of sports medicine*. 2010;31(06):428-432.
69. Jouffroy R, Caille V, Perrot S, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Mansencal N. Changes of cardiac function during ultradistance trail running. *The American journal of cardiology*. 2015;116(8):1284-1289.
70. Jung S-J, Park J-H, Lee S. Arterial stiffness is inversely associated with a better running record in a full course marathon race. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. 2014;18(4):355.
71. Kalliokoski KK, Laaksonen MS, Luotolahti M, et al. Myocardial perfusion after marathon running. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2004;14(4):208-214.
72. Krzemiński K, Buraczewska M, Miśkiewicz Z, et al. Effect of ultra-endurance exercise on left ventricular performance and plasma cytokines in healthy trained men. *Biology of Sport*. 2016;33(1):63.
73. Manier G, Wickers F, Lomenech AM, Cazorla G, Roudaut R. Echocardiographic assessment of myocardial performance after prolonged strenuous exercise. *Eur Heart J*. Nov 1991;12(11):1183-8. doi:10.1093/eurheartj/12.11.1183
74. Martínez-Navarro I, Chiva-Bartoll O, Hernando B, Collado E, Porcar V, Hernando C. Hydration Status, Executive Function, and Response to Orthostatism After a 118-km Mountain Race: Are They Interrelated? *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2018;32(2):441-449.
75. Martínez-Navarro I, Sanchez-Gomez JM, Collado-Boira EJ, Hernando B, Panizo N, Hernando C. Cardiac Damage Biomarkers and Heart Rate Variability Following a 118-Km Mountain Race: Relationship with Performance and Recovery. *J Sports Sci Med*. Dec 2019;18(4):615-622.

76. Mertová M, Botek M, Krejčí J, McKune AJ. Heart rate variability recovery after a skyrunning marathon and correlates of performance. *Acta Gymnica*. 2017;47(4):161-170.
77. Mydlík M, Derzsiová K, Bohus B. Renal function abnormalities after marathon run and 16-kilometre long-distance run. *Przegl Lek*. 2012;69(1):1-4.
78. Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, et al. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *European heart journal*. 2006;27(9):1079-1084.
79. Nelson PB, Ellis D, Fu F, Bloom MD, O'Malley J. Fluid and electrolyte balance during a cool weather marathon. *The American journal of sports medicine*. Nov-Dec 1989 1989;17(6)doi:10.1177/036354658901700608
80. Niemela KO, Palatsi IJ, Ikaheimo MJ, Takkunen JT, Vuori JJ. Evidence of impaired left ventricular performance after an uninterrupted competitive 24 hour run. *Circulation*. Sep 1984;70(3):350-6. doi:10.1161/01.cir.70.3.350
81. Oxborough D, Shave R, Middleton N, Whyte G, Forster J, George K. The impact of marathon running upon ventricular function as assessed by 2D, Doppler, and tissue-Doppler echocardiography. *Echocardiography*. Sep 2006;23(8):635-41. doi:10.1111/j.1540-8175.2006.00282.x
82. Passaglia DG, Emed LGM, Barberato SH, et al. Acute effects of prolonged physical exercise: evaluation after a twenty-four-hour ultramarathon. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;100(1):21-28.
83. Perrault H, Peronnet F, Lebeau R, Nadeau RA. Echocardiographic assessment of left ventricular performance before and after marathon running. *Am Heart J*. Nov 1986;112(5):1026-31. doi:10.1016/0002-8703(86)90316-9
84. Phillips AA, Cote AT, Foulds HJ, et al. A segmental evaluation of arterial stiffness before and after prolonged strenuous exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. Aug 2012;37(4):690-6. doi:10.1139/h2012-042
85. Privett SE, George KP, Middleton N, Whyte G, Cable N. The effect of prolonged endurance exercise upon blood pressure regulation during a postexercise orthostatic challenge. *British journal of sports medicine*. 2010;44(10):720-724.

86. Shave R, Dawson E, Whyte G, et al. Evidence of exercise-induced cardiac dysfunction and elevated cTnT in separate cohorts competing in an ultra-endurance mountain marathon race. *International journal of sports medicine*. 2002;23(07):489-494.
87. Roeh A, Schuster T, Jung P, Schneider J, Halle M, Scherr J. Two dimensional and real-time three dimensional ultrasound measurements of left ventricular diastolic function after marathon running: results from a substudy of the BeMaGIC trial. *Int J Cardiovasc Imaging*. Oct 2019;35(10):1861-1869. doi:10.1007/s10554-019-01634-5
88. Scott JM, Esch BT, Shave R, Warburton DE, Gaze D, George K. Cardiovascular consequences of completing a 160-km ultramarathon. *Med Sci Sports Exerc*. Jan 2009;41(1):26-34. doi:10.1249/MSS.0b013e31818313ff
89. Taksaudom N, Tongsir N, Potikul A, Leampriboon C, Tantraworasin A, Chaiyasri A. Race predictors and hemodynamic alteration after an ultra-trail marathon race. *Open Access J Sports Med*. 2017;8:181-7. doi:10.2147/oajsm.s142040
<http://dx.doi.org/10.2147/oajsm.s142040>
90. Calleja-Romero A, López-Laval I, Sitko S, et al. Effects of a 75Km mountain ultra-marathon on heart rate variability in amateur runners. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2020;
91. Martinez-Navarro I, Sanchez-Gomez JM, Collado-Boira EJ, Hernando B, Panizo N, Hernando C. Cardiac Damage Biomarkers and Heart Rate Variability Following a 118-Km Mountain Race: Relationship with Performance and Recovery. *J Sports Sci Med*. Dec 2019;18(4):615-622.
92. Bellenger CR, Fuller JT, Thomson RL, Davison K, Robertson EY, Buckley JD. Monitoring Athletic Training Status Through Autonomic Heart Rate Regulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. Oct 2016;46(10):1461-86. doi:10.1007/s40279-016-0484-2
93. Borresen J, Lambert MI. Autonomic control of heart rate during and after exercise. *Sports medicine*. 2008;38(8):633-646.

94. White DW, Raven PB. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *The Journal of physiology*. 2014;592(12):2491-2500.
95. Rodríguez-Marroyo JA, González-Lázaro J, Arribas-Cubero HF, Villa JG. Physiological demands of mountain running races. *Kinesiology*. 2018;50(1):60-66.
96. Staab JS, Agnew JW, Siconolfi SF. Metabolic and performance responses to uphill and downhill running in distance runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1992;24(1):124-127.
97. Heffernan KS, Collier SR, Kelly EE, Jae SY, Fernhall B. Arterial stiffness and baroreflex sensitivity following bouts of aerobic and resistance exercise. *International journal of sports medicine*. 2007 Mar 2007;28(3)doi:10.1055/s-2006-924290
98. Murrell CJ, Cotter JD, George K, et al. Syncope is unrelated to supine and postural hypotension following prolonged exercise. *European journal of applied physiology*. 2011;111(3):469-476.
99. Mutter AF, Cooke AB, Saleh O, Gomez YH, Daskalopoulou SS. A systematic review on the effect of acute aerobic exercise on arterial stiffness reveals a differential response in the upper and lower arterial segments. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2017 Feb 2017;40(2)doi:10.1038/hr.2016.111
100. McGavock JM, Warburton DE, Taylor D, Welsh RC, Quinney H, Haykowsky MJ. The effects of prolonged strenuous exercise on left ventricular function: a brief review. *Heart & lung*. 2002;31(4):279-294.
101. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Hart E, Atkinson G. Left ventricular function immediately following prolonged exercise: A meta-analysis. 2006.
102. Swierblewska E, Hering D, Kara T, et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *Journal of hypertension*. 2010;28(5):979-984.
103. Piepoli M, Coats A, Adamopoulos S, et al. Persistent peripheral vasodilation and sympathetic activity in hypotension after maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1993;75(4):1807-1814.

104. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015 Sep 2015;66(3)doi:10.1161/HYP.0000000000000033

NOTES

Conflicts of interest.- The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Author's contributions.- All authors have given substantial contributions to the conception and the design of the manuscript, acquisition, analysis and interpretation of the data. All authors have participated in drafting the manuscript and revised it critically. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgement:

The authors would like to acknowledge the collaboration of the authors of the articles included in the review Dr Joan Carles Trullàs and Dr Lukasz A. Malek, for their help in providing data from their study when contacted. Also, the authors would like to acknowledge the assistance offered by Dr Jorge Marín-Puyalto in the statistical treatment of the data.

TABLES

Table I.- Characteristics of the included studies.

Study	n	Sex (men / women)	Age (years)	BMI (kg m ⁻²)	LDR characteristics			Timepoint of measurements		Assessment body position	Main findings
					Length (km)	Terrain	Altitude (m)	PRE (before race)	POST (after race)		
Belinchón-deMiguel et al. (2018) ⁵³	11	NR	41.82±6.01	24.56±1.90	51.2	Off-road	1,920	NR	Immediately	NR	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race
Bernardi et al. (1997) ⁵⁴	17	13/4	45.7±8.25	22.2±1.65	46	Off-road	3,300	1 day	30 min.	Supine	↑LF/HF ratio; ↓R-R; ↓SBP; ↓DBP 30 min. post-race
Blaber et al. (2004) ⁵⁵	8	7/1	35.8±7	20.36	100	Road	< 500	20 min.	5 min.	Seated	↑HR; ↓SBP; ↓DBP; ↓MAP post-race
Bonsignore et al. (2017) ³³	21	15/6	39.8±8.3	23.4±3.2	80	Off-road	2,200	1 day	30 min.	NR	- ↑HR; ↓SBP; ↓DBP; ↓MAP post-race
	25	22/3	43.7±9.8	23.5±2.3	195	Off-road	2,300	1 day	30 min.	NR	- Greater DBP decline following the 195-km race than the 80-km race
Burr et al. (2012) ³²	26	17/9	45±8.2	23.85	120; 195	Off-road	2,300	1 day	Immediately	Supine	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race
Burr et al. (2014) ⁴	9	9/0	43.1±13.4	23.04	75	Off-road	< 500	3 days	Immediately	Supine	- ↓ cfpWV at both the 45-km and the 75-km race
	9	9/0	43.1±13.4	23.04	45	Off-road	< 500	3 days	Immediately	Supine	- The lowest recorded value at the 45-km, but significantly increased towards baseline levels following completion of the full 75-km race

Calleja-Romero et al. (2020) ⁵⁶	8	8/0	47.8±7.4	23.1±0.9	75	Off-road	2,645	2 h.	20 min.	Supine	↑HR; ↓RMSSD post-race
Christensen et al. (2017) ⁵⁷	10	10/0	29.9±6.6	21.2±1.7	63	Off-road	2,400	1 day	30 min.	Seated	↑HR; ↓SBP post-race
Christou et al. (2020) ⁵	27	19/8	45±7	NR	246	Road	1,053	24 h.	10 min.	Supine	↑HR; ↓SBP post-race
Cornolo et al. (2005) ⁵⁸	8	8/0	27.4±6.51	21.27±1.78	42.2	Road	4,400	NR	6-8 h.	Supine	Sympathetic predominance was observed after a high-altitude marathon but restored after 24h of recovery
Cote et al. (2015) ⁵⁹	25	17/8	44.8±6.6 (men) 45.9±10.2 (women)	24.6 (men) 22.3 (women)	100	Off-road	2,300	1 day	Immediately	Seated	- ↑HR; - Seated BP not significantly reduced post-race
Daniłowicz-Szymanowicz et al. (2015) ⁶⁰	17	17/0	42±15	NR	100	Road	NR	1 day	24 h.	NR	No statistically significant differences in HRV values pre-post-race
Dávila-Román et al. (1997) ⁶¹	14	NR	43±8	NR	163	Off-road	4,300	NR	Immediately	NR	- ↑HR; ↓DBP - SBP not significantly different
Deiseroth et al. (2018) ³¹	47	47/0	39 (37-44) [†]	24.2 (22.8-27.7) [†]	42.2	Road	< 500	NR	2 h.	NR	- ↓cfPWV post-race - The degree of cfPWV reduction was moderated by the athlete's body composition, with a lesser PWV reduction or even increase in athletes with higher BMI
Faconti et al. (2020) ⁶²	25	17/8	39.40±9.31	23.46±2.34	42.2	Road	< 500	1-2 days	30 min.	Supine	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race

Fazackerley et al. (2019) ²³	13	8/5	36.6±7.6	23.1	65	Off-road	< 500	The average of day -4, -3, -2 before the race	Days 1 to 7	Supine	- A very likely: ↑HR; ↓R-R; ↓SDNN (ln); ↓P _{HF} (ln) - A likely: ↓RMSSD (ln); ↓P _{LF} (ln) - A possible: ↓LF/HF ratio
Foulds et al. (2014) ⁶³	25	17/8	44.6±8.3	23.8±2.1	120; 190	Off-road	2,300	1-4 days	20-30 min.	Seated	Decreased parasympathetic tone and cardiovascular baroreflex sensitivity after ultra-marathon competition with corresponding increases in sympathovagal balance
Franco et al. (2014) ¹⁰	21	15/6	42±13	23±6	42.2	Road	< 500	1-3 h.	Immediately	NR	↑RMSSD post-race
George et al. (2005) ⁶⁴	29	23/6	33±10	25.39	42.2	Road	< 500	1 day	30 min.	Supine	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race
Gratze et al. (2008) ⁵²	51	25/26	41.6±5.75 (men) 38.7±9.48 (women)	24.0±2.40 (men) 23.1±1.73 (women)	42.2	Road	< 500	1 day	2 h.	Supine	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race
Hanssen et al. (2011) ⁶⁵	28	28/0	41±5	NR	42.2	Road	< 500	5 days	30 min.	Supine	↑HR; ↓SBP; ↓DBP 30post-race
Hart et al. (2007) ⁶⁶	14	13/1	34±7	24.9	42.2	Road	< 500	24 h.	30 min.	Supine	↑HR post-race
Holtzhausen et al. (1995) ⁶⁷	31	NR	38.9±7.8	NR	80	Road	< 500	1 day	5 min.	Supine	↑HR; ↓SBP post-race
Hynynen et al. (2010) ⁶⁸	10	10/0	37±5	24.0±1.8	42.2	Road	< 500	Night after a rest day	Night after the race (afternoon race)	Supine	- ↑Nocturnal HR - ↓ Most HRV indices after the marathon
Jouffroy et al. (2015) ⁶⁹	49	49/0	42.8±9.4	22.5±1.8	80	Road	< 500	1 day	Immediately	NR	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race

Jung et al. (2014) ⁷⁰	30	28/2	51.6±8.8	23.1±1.5	42.2	Road	< 500	NR	Immediately	Seated	No significant changes in BP post-race
Kalliokoski et al. (2004) ⁷¹	7	7/0	39±9	22.84	42.2	Road	< 500	In the morning of the race day	Immediately	Supine	- ↑HR post-race - ↓BP but not statistically different
King et al. (2020) ¹²	21	11/10	42±10	24±3	50	Off-road	< 500	3 weeks	23-112 min.	Supine	↑HR; ↓SBP; ↓DBP; ↓cfPWV post-race
	13	9/4	44±8	24±3	80	Off-road	< 500	3 weeks	23-112 min.	Supine	
	11	9/2	46±10	25±2	160	Off-road	< 500	3 weeks	23-112 min.	Supine	
Krzemiński et al. (2016) ⁷²	9	9/0	30±3	22.6±1.20	100	Off-road	1,262	1 week	Immediately	NR	↑HR; ↓DBP post-race
Landman et al. (2012) ⁴⁹	52	NR	40 (24-61) [‡]	22.7(19-28.6) [‡]	160	Off-road	2,800	1 day	Immediately	Seated	↑HR post-race
Małek et al. (2020) ⁴⁷	18	15/3	43.55±10.6	24.5±2.4	100	Road	< 500	NR	Immediately	NR	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race
Manier et al. (1991) ⁷³	11	10/1	37±7	21.3	42.2	Road	< 500	Day of the race	30 min.	Supine	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race
Martínez-Navarro et al. (2018) ⁷⁴	16	NR	40.12±7.01	24.43±2.36	118	Off-road	1,280	1 day	30 min.	Supine	↑HR; ↓SDNN (ln); ↓RMSSD (ln); ↓SBP post-race
Martínez-Navarro et al. (2019) ⁷⁵	28	28/0	42±7.49	24.56±1.94	118	Off-road	1,280	1 day	5 min.	Supine	↑HR; ↓SDNN; ↓RMSSD post-race
Mertová et al. (2017) ⁷⁶	10	10/0	37.2 ±9.2	22.8±1.5	42.2	Off-road	1,027	In the morning of the race day	5 min.	Supine	↑LF/HF ratio; ↓RMSSD; ↓P _{HF} (ln) post-race
Mydlík et al. (2012) ⁷⁷	29	28/1	33.5±6	NR	42.2	Road	NR	NR	Immediately	NR	↓SBP; ↓DBP post-race
Neilan et al. (2006) ⁷⁸	20	10/10	34±10	NR	42.2	Road	< 500	1 week	Immediately	NR	↑HR; ↓SBP post-race
Nelson et al. (1989) ⁷⁹	45	39/6	39.3±12.28	NR	42.2	Road	< 500	Immediately	1 h.	NR	↓SBP; ↓DBP post-race

Niemela et al. (1984) ⁸⁰	13	13/0	38±8	22.8	173	Road	NR	NR	25 min.	Supine	↑HR; ↓SBP post-race
Oxborough et al. (2006) ⁸¹	35	29/6	30±8	NR	42.2	Road	< 500	1 day	30 min.	Supine	↑HR; ↓SBP post-race
Passaglia et al. (2012) ⁸²	12	12/0	43.3±9.9	26±2.6	140.3	Road	900	1 day	Immediately	Supine	↓SBP; ↓DBP post-race
Perrault et al. (1986) ⁸³	13	13/0	30±5.77	NR	42.2	Road	< 500	3 days	40 min.	Supine	↑HR; ↓SBP post-race
Phillips et al. (2012) ⁸⁴	20	13/7	46±7	24±2	120; 195	Off-road	2,300	1-5 days	Immediately	Supine	↑HR; ↓SBP; ↓DBP; ↓MAP post-race
Pressler et al. (2011) ⁵⁰	85	85/0	44 (31-60) [‡]	23.8 (18.5-27.5) [‡]	42.2	Road	NR	4 weeks	Immediately	NR	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race
Privett et al. (2010) ⁸⁵	10	10/0	29±4	24.6	42.2	Road	< 500	1 day	60 min.	Supine	↑HR post-race
Shave et al. (2002) ⁸⁶	11	11/0	42±11	23.82	70	Off-road	NR	1 day	Immediately	Supine	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race
Roeh et al. (2019) ⁸⁷	212	212/0	42 (36-49) [‡]	23.6±2.1	42.2	Road	NR	In the week pre-race	1 h.	Supine	↑HR post-race
Scott et al. (2009) ⁸⁸	16	13/3	41.2±4.7	21.7±2.0	160	Road	NR	NR	Immediately	Supine	↑HR; ↓R-R post-race
Störk et al. (1991) ⁵¹	12	12/0	34±5	NR	42.2	Road	NR	NR	10 min.	Standing	↑HR post-race
	11	11/0	32±7	NR	42.2	Road	NR	NR	10 min.	Standing	
Taksaudom et al. (2017) ⁸⁹	33	NR	NR	NR	66	Off-road	NR	1 day	15 min.	Seated	↑HR; ↓SBP post-race
Trullàs et al. (2018) ⁴⁸	7	5/2	30.8 (15.2) [†]	NR	45	Off-road	2,475	The evening before race	15 min.	Seated	- ↑HR post-race - ↓DBP post-race (only in non-elite runners)
	18	16/2	37.5 (9.6) [†]	NR	45	Off-road	2,475	The evening before race	15 min.	Seated	
Vlachopoulos et al. (2010) ⁷	20	16/4	36±10	23.2±1.8	42.2	Road	< 500	2 days	10-15 min.	NR	↑HR; ↓SBP; ↓DBP post-race

Data are expressed in mean \pm standard deviation, except if otherwise specified; †: data expressed in median (interquartile range); ‡: data expressed in median (range); NR: not reported; (ln): values underwent a logarithmic transformation.

Altitude: maximum altitude above sea level achieved during the race; BMI: body mass index; BP: blood pressure; cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; LDR: long-distance race; MAP: mean arterial pressure; P_{HF}: power in the high-frequency band; P_{LF}: power in the low-frequency band; R-R: mean R-R intervals; RMSSD: square root of the mean squared differences of successive NN intervals; SBP: systolic blood pressure; SDNN: standard deviation of the NN intervals.

Table II.- Risk of bias using ICROMS tool³⁹

Dimension	1. Clear aims and justification	2. Managing bias in sampling	3. Managing bias in outcome measurements and blinding	4. Managing bias in follow-up	5. Managing bias in other study aspects	6. Analytical rigour	7. Managing bias in reporting / ethical considerations	FINAL SCORE
Authors (year)	(max. score: 6)	(max. score: 2)	(max. score: 4)	(max. score: 2)	(max. score: 4)	(max. score: 2)	(max. score: 10)	(max. score: 30)
Belinchón-deMiguel et al. (2018) ⁵³	4	1	4	1	3	2	7	22
Bernardi et al. (1997) ⁵⁴	4	2	4	1	3	2	8	24
Blaber et al. (2004) ⁵⁵	4	1	4	2	3	2	10	26
Bonsignore et al. (2017) ³³	4	2	4	2	4	2	10	28
Burr et al. (2012) ³²	6	2	4	2	4	2	10	30
Burr et al. (2014) ⁴	5	2	4	2	4	2	9	28
Calleja-Romero et al. (2020) ⁵⁶	4	2	4	2	3	2	10	27
Christensen et al. (2017) ⁵⁷	6	2	4	2	4	2	10	30
Christou et al. (2020) ⁵	4	1	4	2	3	2	10	26
Cornolo et al. (2005) ⁵⁸	6	2	4	2	4	2	9	29
Cote et al. (2015) ⁵⁹	4	2	4	2	4	2	10	28
Daniłowicz-Szymanowicz et al. (2015) ⁶⁰	4	0	4	1	3	0	7	19
Dávila-Román et al. (1997) ⁶¹	4	0	4	1	3	2	9	23
Deiseroth et al. (2018) ³¹	4	2	4	2	4	2	10	28
Faconti et al. (2020) ⁶²	4	2	4	2	4	2	10	28
Fazackerley et al. (2019) ²³	4	2	4	2	3	2	9	26
Foulds et al. (2014) ⁶³	6	2	4	2	4	2	6	26
Franco et al. (2014) ¹⁰	4	1	4	1	3	2	9	24
George et al. (2005) ⁶⁴	4	2	4	2	4	2	9	27
Gratze et al. (2008) ⁵²	4	2	4	1	3	2	9	25
Hanssen et al. (2011) ⁶⁵	4	2	4	2	3	2	8	25

Hart et al. (2007) ⁶⁶	4	2	4	1	3	2	8	24
Holtzhausen et al. (1995) ⁶⁷	4	1	4	1	3	2	7	22
Hynynen et al. (2010) ⁶⁸	4	1	4	1	3	2	10	25
Jouffroy et al. (2015) ⁶⁹	4	1	4	1	3	2	7	22
Jung et al. (2014) ⁷⁰	4	1	4	1	3	2	8	23
Kalliokoski et al. (2004) ⁷¹	4	1	4	2	3	2	8	24
King et al. (2020) ¹²	4	1	4	2	3	2	7	23
Krzemiński et al. (2016) ⁷²	6	2	4	2	4	2	10	30
Landman et al. (2012) ⁴⁹	4	1	4	1	3	2	9	24
Małek et al. (2020) ⁴⁷	4	1	4	1	3	2	10	25
Manier et al. (1991) ⁷³	4	1	4	1	3	2	10	25
Martínez-Navarro et al. (2018) ⁷⁴	4	1	4	2	3	2	10	26
Martínez-Navarro et al. (2019) ⁷⁵	4	1	4	2	3	2	10	26
Mertová et al. (2017) ⁷⁶	4	1	4	2	3	2	9	25
Mydlík et al. (2012) ⁷⁷	4	1	4	1	3	2	7	22
Neilan et al. (2006) ⁷⁸	4	2	4	2	3	1	9	25
Nelson et al. (1989) ⁷⁹	6	2	4	1	4	2	6	25
Niemela et al. (1984) ⁸⁰	4	1	4	1	3	2	7	22
Oxborough et al. (2006) ⁸¹	4	1	4	2	3	2	7	23
Passaglia et al. (2012) ⁸²	4	1	4	2	3	2	10	26
Perrault et al. (1986) ⁸³	4	1	4	1	3	2	5	20
Phillips et al. (2012) ⁸⁴	6	2	4	2	4	2	10	30
Pressler et al. (2011) ⁵⁰	4	2	4	2	3	2	9	26
Privett et al. (2010) ⁸⁵	4	1	4	2	3	2	10	26
Roeh et al. (2019) ⁸⁷	4	1	4	2	3	2	9	25
Scott et al. (2009) ⁸⁸	4	2	4	2	3	2	9	26
Shave et al. (2002) ⁸⁶	4	1	4	2	3	2	10	26

Störk et al. (1991) ⁵¹	6	2	4	2	4	2	4	24
Taksaudom et al. (2017) ⁸⁹	4	2	4	2	3	2	8	25
Trullàs et al. (2018) ⁴⁸	4	1	4	2	3	2	9	25
Vlachopoulos et al. (2010) ⁷	6	2	4	2	4	2	10	30

Table III.- Synthesis of results

Outcome	N	n	Effect				Heterogeneity			
	Studies	Subjects	SMD	95% C.I.	S.E.	<i>p</i> -value	Tau ²	Q	<i>p</i> -value	I ²
HR	48	1,121	2.07	1.87; 2.27	0.10	< 0.01	0.31	151.17	<0.01	68.91%
RMSSD	10	151	-0.81	-1.18; -0.44	0.19	< 0.01	0.19	20.14	0.02	55.31%
SDNN	7	117	-0.90	-1.40; -0.41	0.25	< 0.01	0.29	18.46	<0.01	67.50%
P _{LF}	9	124	-0.12	-0.49; 0.24	0.19	0.51	0.15	15.83	0.05	49.45%
P _{HF}	9	124	-0.64	-0.90; -0.39	0.13	< 0.01	0.00	6.79	0.56	0.00%
LF/HF ratio	8	116	0.42	0.08; 0.76	0.17	0.01	0.08	11.02	0.14	36.45%
SBP	45	1,131	-0.81	-0.94; -0.67	0.07	< 0.01	0.10	91.06	<0.01	51.68%
DBP	44	919	-0.77	-0.93; -0.60	0.08	< 0.01	0.17	113.69	<0.01	62.18%
MAP	10	192	-0.74	-1.09; -0.39	0.18	< 0.01	0.18	22.53	<0.01	60.06%
cfPWV	8	150	-0.39	-0.69; -0.09	0.15	0.01	0.06	10.75	0.15	34.89%

N: number of studies included in meta-analysis; n: number of subjects included in meta-analysis; SMD: standardized mean difference; CI: confidence interval; SE: standard error.

cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; MAP: mean arterial pressure; P_{HF}: power in the high frequency band; P_{LF}: power in the low frequency band;

RMSSD: square root of the mean squared differences of successive NN intervals; SBP: systolic blood pressure; SDNN: standard deviation of the NN intervals.

Table IV.- Synthesis of subgroup meta-analyses and meta-regressions

Outcome	Subgroup analysis								Meta-regression					
	Subgroups		N	n	Effect				Timing post-race assessment		Distance		Altitude	
			Studies	Subjects	SMD	95% C.I.	S.E.	p-value	Effect	p-value	Effect	p-value	Effect	p-value
HR	Timing post-race assessment	≤ 30 min	35	667	2.11	1.87; 2.35	0.12	< 0.001	-0.001	0.03	-0.004	0.04	0	0.08
		31-60 min	7	325	2.07	1.58; 2.56	0.25	< 0.001						
		> 60 min	6	129	1.86	1.20; 2.52	0.34	< 0.001						
	Distance	Marathon	21	623	2.41	2.11; 2.71	0.15	< 0.001						
		Ultra-marathon	27	498	1.81	1.59; 2.02	0.11	< 0.001						
	Terrain	Road	26	759	2.17	1.91; 2.44	0.14	< 0.001						
Off-road		22	362	1.95	1.66; 2.24	0.15	< 0.001							
Altitude	Low	33	660	2.13	1.87; 2.39	0.13	< 0.001							
	Moderate/High	10	176	1.88	1.49; 2.28	0.20	< 0.001							
SBP	Timing post-race assessment	≤ 30 min	35	708	-0.82	-1.00; -0.64	0.09	< 0.001	0	0.83	0.001	0.48	0	0.08
		31-60 min	7	325	-0.65	-0.81; -0.49	0.08	< 0.001						
		> 60 min	3	98	-0.86	-1.15; -0.56	0.15	< 0.001						
	Distance	Marathon	19	640	-0.73	-0.89; -0.56	0.09	< 0.001						
		Ultra-marathon	26	491	-0.88	-1.08; -0.67	0.11	< 0.001						
	Terrain	Road	25	786	-0.87	-1.04; -0.70	0.09	< 0.001						
Off-road		20	345	-0.71	-0.93; -0.49	0.11	< 0.001							
Altitude	Low	29	615	-0.90	-1.06; -0.73	0.08	< 0.001							
	Moderate/High	10	202	-0.45	-0.79; -0.20	0.15	< 0.001							
DBP	Timing post-race assessment	≤ 30 min	35	708	-0.77	-0.96; -0.59	0.09	< 0.001	-0.001	0.71	0.001	0.58	0	0.4
		31-60 min	6	113	-0.53	-0.79; -0.26	0.14	< 0.001						
		> 60 min	3	98	-1.04	-1.77; -0.30	0.38	0.006						
	Distance	Marathon	18	428	-0.77	-1.04; -0.50	0.14	< 0.001						
Ultra-marathon		26	491	-0.75	-0.96; -0.55	0.10	< 0.001							

		Road	24	574	-0.83	-1.07; -0.58	0.13	< 0.001			
	Terrain	Off-road	20	345	-0.67	-0.85; -0.49	0.09	< 0.001			
		Low	29	615	-0.79	-0.99; -0.59	0.10	< 0.001			
	Altitude	Moderate/High	10	202	-0.61	-0.85; -0.38	0.12	< 0.001			

N: number of studies included in meta-analysis; n: number of subjects included in meta-analysis; SMD: standardized mean difference; C.I.: confidence interval; SE: standard error.

HR: heart rate; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

Altitude: maximum altitude above sea level achieved during the race; low altitude: < 2000 m. above sea level; moderate/high altitude: > 2000 m. above sea level.

TITLES OF FIGURES

Figure 1.- *PRISMA flow diagram.*

Figure 2.- *Forest plot showing the effect of a long-distance race on heart rate.*

Figure 3.- *Forest plot showing the effect of a long-distance race on time-domain indices of the heart rate variability: (A) RMSSD: square root of the mean squared differences of successive NN intervals; (B) SDNN: standard deviation of the NN intervals.*

Figure 4.- *Forest plot showing the effect of a long-distance race on frequency-domain indices of the heart rate variability: (A) P_{LF} : power in the low-frequency band; (B) P_{HF} : power in the high-frequency band; (C) LF/HF: ratio low frequency/high frequency.*

Figure 5.- *Forest plot showing the effect of a long-distance race on the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV)*

Figure 6.- *Forest plot showing the effect of a long-distance race on blood pressure: (A) SBP: systolic blood pressure; (B) DBP: diastolic blood pressure; (C) MAP: mean arterial pressure.*

FIGURES

Figure 1



PRISMA 2009 Flow Diagram

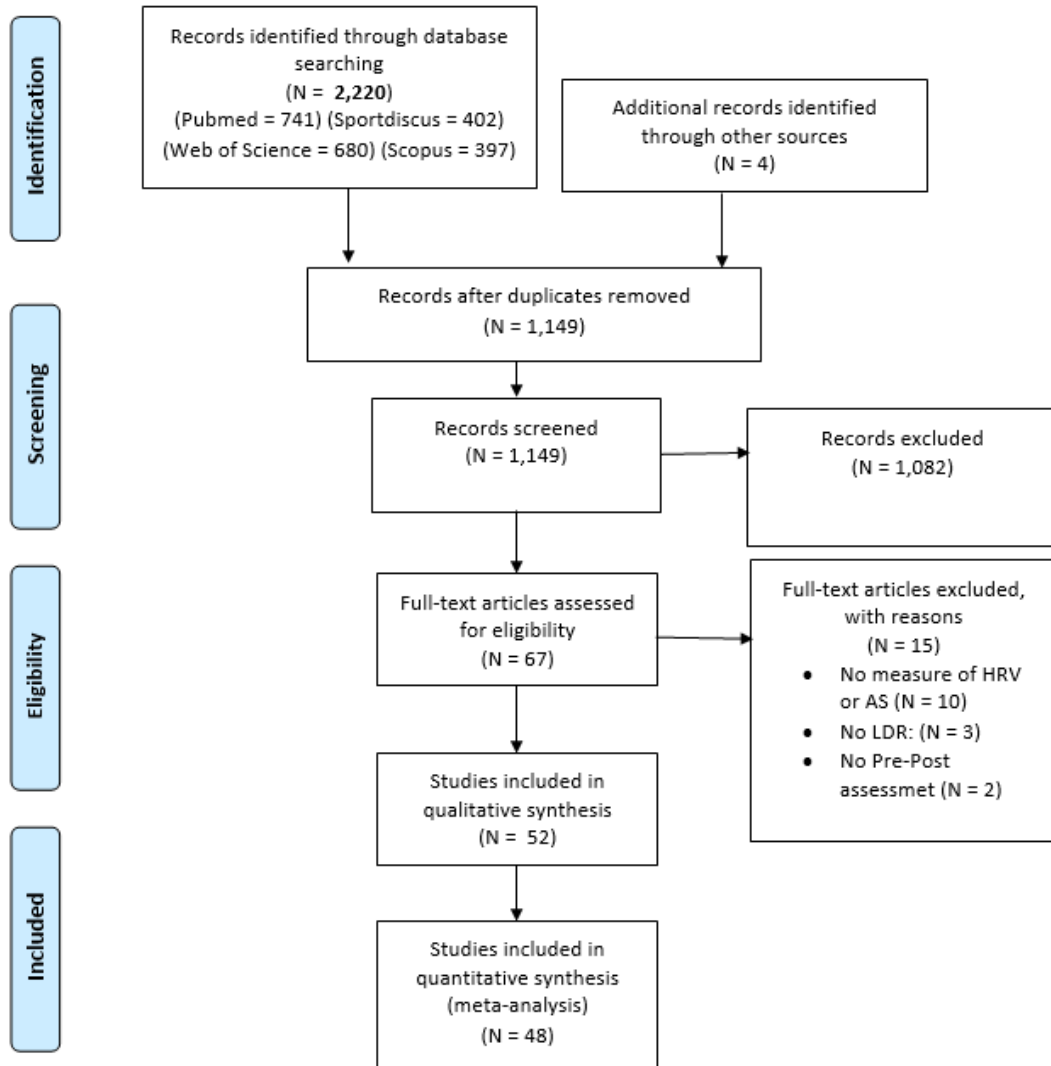


Figure 2

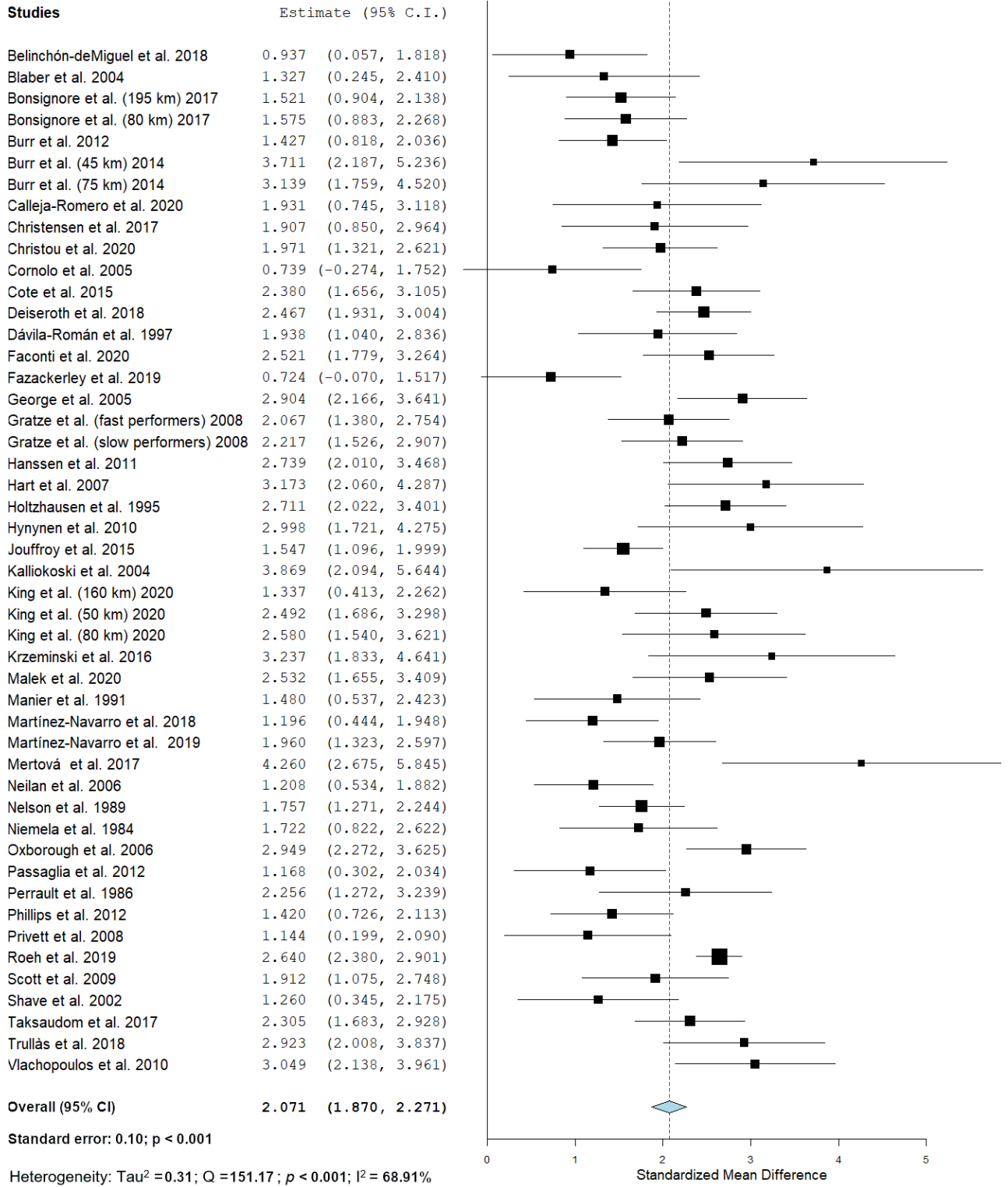
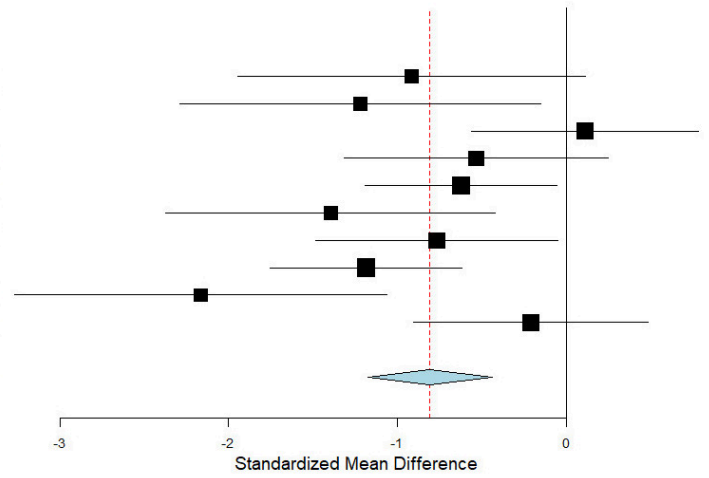


Figure 3

(A) RMSSD

Studies	Estimate (95% C.I.)
Calleja-Romero et al. 2020	-0.916 (-1.946, 0.114)
Cornolo et al. 2005	-1.221 (-2.289, -0.154)
Danilowicz-Szymanowicz et al. 2015	0.107 (-0.565, 0.780)
Fazackerley et al. 2019	-0.535 (-1.318, 0.247)
Foulds et al. 2014	-0.624 (-1.192, -0.056)
Hynynen et al. 2010	-1.397 (-2.375, -0.420)
Martínez-Navarro et al. 2018	-0.768 (-1.487, -0.050)
Martínez-Navarro et al. 2019	-1.187 (-1.755, -0.619)
Mertová et al. 2017	-2.165 (-3.269, -1.061)
Scott et al. 2009	-0.212 (-0.907, 0.483)
Overall (95% CI)	-0.809 (-1.176, -0.441)
Standard error: 0.19; p < 0.001	
Heterogeneity: Tau ² = 0.19; Q = 20.14 ; p = 0.02 ; I ² = 55.31%	



(B) SDNN

Studies	Estimate (95% C.I.)
Calleja-Romero et al. 2020	-0.737 (-1.750, 0.276)
Danilowicz-Szymanowicz et al. 2015	0.129 (-0.544, 0.802)
Fazackerley et al. 2019	-0.720 (-1.513, 0.074)
Foulds et al. 2014	-0.912 (-1.494, -0.329)
Hynynen et al. 2010	-2.781 (-4.010, -1.551)
Martínez-Navarro et al. 2018	-0.894 (-1.621, -0.167)
Martínez-Navarro et al. 2019	-1.081 (-1.642, -0.520)
Overall (95% CI)	-0.903 (-1.400, -0.406)
Standard error: 0.25; p < 0.001	
Heterogeneity: Tau ² = 0.29; Q = 18.46 ; p < 0.01 ; I ² = 67.50%	

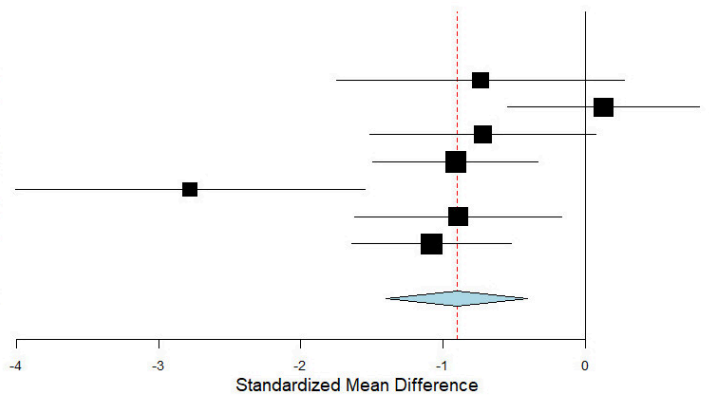
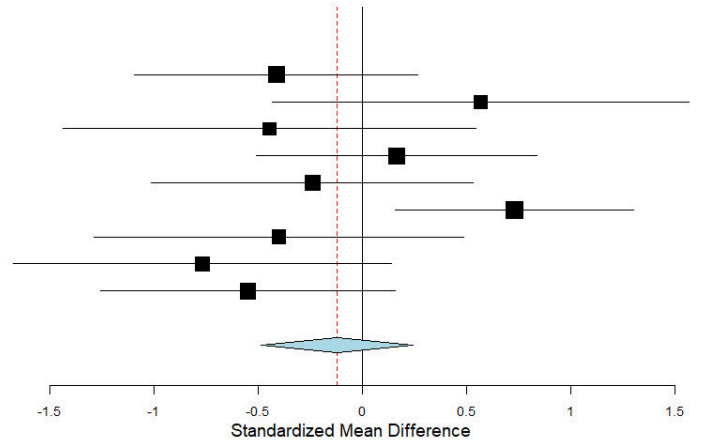


Figure 4

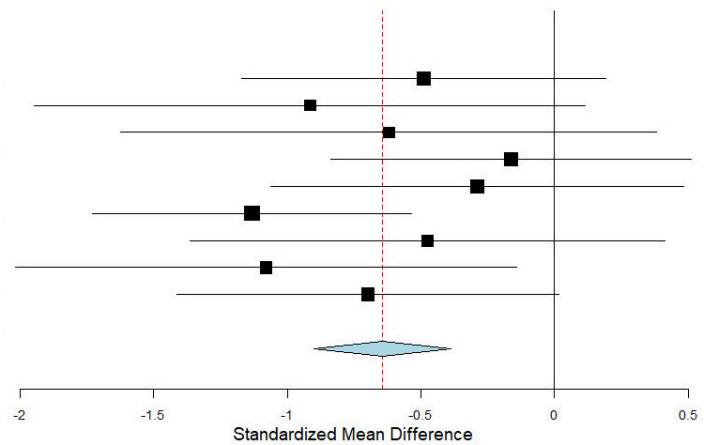
(A) P_{LF}

Studies	Estimate (95% C.I.)
Bernardi et al. 1997	-0.414 (-1.093, 0.266)
Calleja-Romero et al. 2020	0.567 (-0.432, 1.567)
Cornolo et al. 2005	-0.445 (-1.437, 0.547)
Danilowicz-Szymanowicz et al. 2015	0.162 (-0.511, 0.836)
Fazackerley et al. 2019	-0.240 (-1.011, 0.532)
Foulds et al. 2014	0.731 (0.158, 1.303)
Hynynen et al. 2010	-0.401 (-1.286, 0.485)
Mertová et al. 2017	-0.768 (-1.676, 0.140)
Scott et al. 2009	-0.549 (-1.255, 0.157)
Overall (95% CI)	-0.121 (-0.485, 0.242)
Standard error: 0.19; p = 0.51	
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Q = 15.83 ; p = 0.05 ; I² = 49.45%	



(B) P_{HF}

Studies	Estimate (95% C.I.)
Bernardi et al. 1997	-0.490 (-1.172, 0.193)
Calleja-Romero et al. 2020	-0.915 (-1.945, 0.115)
Cornolo et al. 2005	-0.620 (-1.623, 0.383)
Danilowicz-Szymanowicz et al. 2015	-0.162 (-0.836, 0.511)
Fazackerley et al. 2019	-0.289 (-1.061, 0.484)
Foulds et al. 2014	-1.132 (-1.729, -0.535)
Hynynen et al. 2010	-0.475 (-1.364, 0.413)
Mertová et al. 2017	-1.079 (-2.017, -0.141)
Scott et al. 2009	-0.698 (-1.412, 0.015)
Overall (95% CI)	-0.644 (-0.901, -0.387)
Standard error: 0.13; p < 0.001	
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Q = 6.79 ; p = 0.56 ; I² = 0%	



(C) LF/HF

Studies	Estimate (95% C.I.)
Bernardi et al. 1997	0.486 (-0.196, 1.168)
Calleja-Romero et al. 2020	-0.214 (-1.197, 0.768)
Danilowicz-Szymanowicz et al. 2015	0.042 (-0.630, 0.714)
Fazackerley et al. 2019	0.037 (-0.731, 0.806)
Foulds et al. 2014	0.656 (0.087, 1.225)
Hynynen et al. 2010	0.460 (-0.428, 1.348)
Mertová et al. 2017	1.768 (0.734, 2.802)
Scott et al. 2009	0.379 (-0.320, 1.078)
Overall (95% CI)	0.420 (0.084, 0.757)
Standard error: 0.17; p = 0.01	
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Q = 11.02 ; p = 0.14 ; I² = 36.45%	

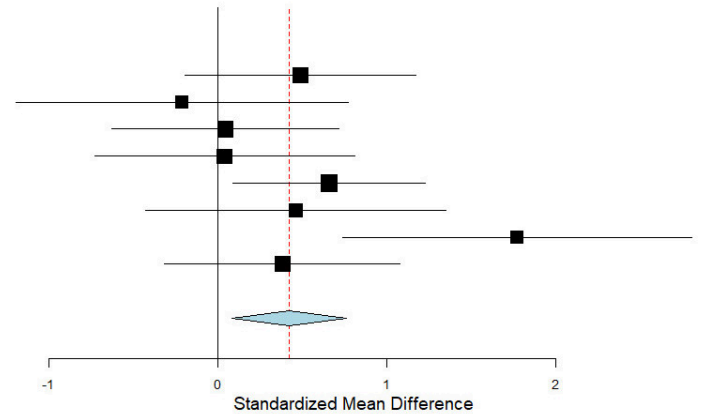


Figure 5

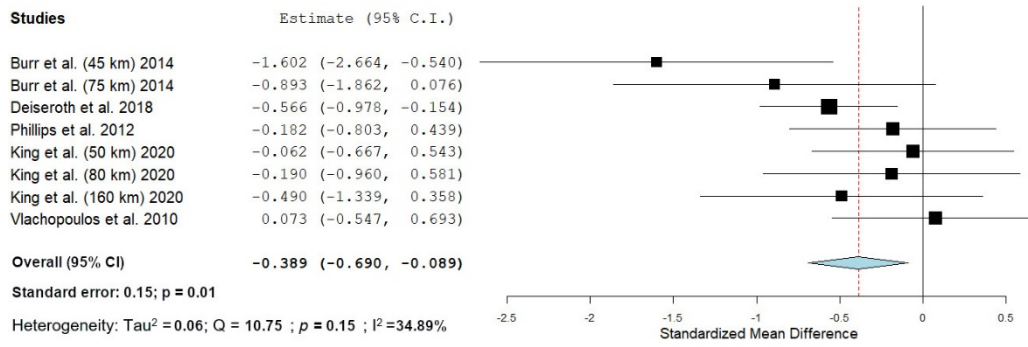


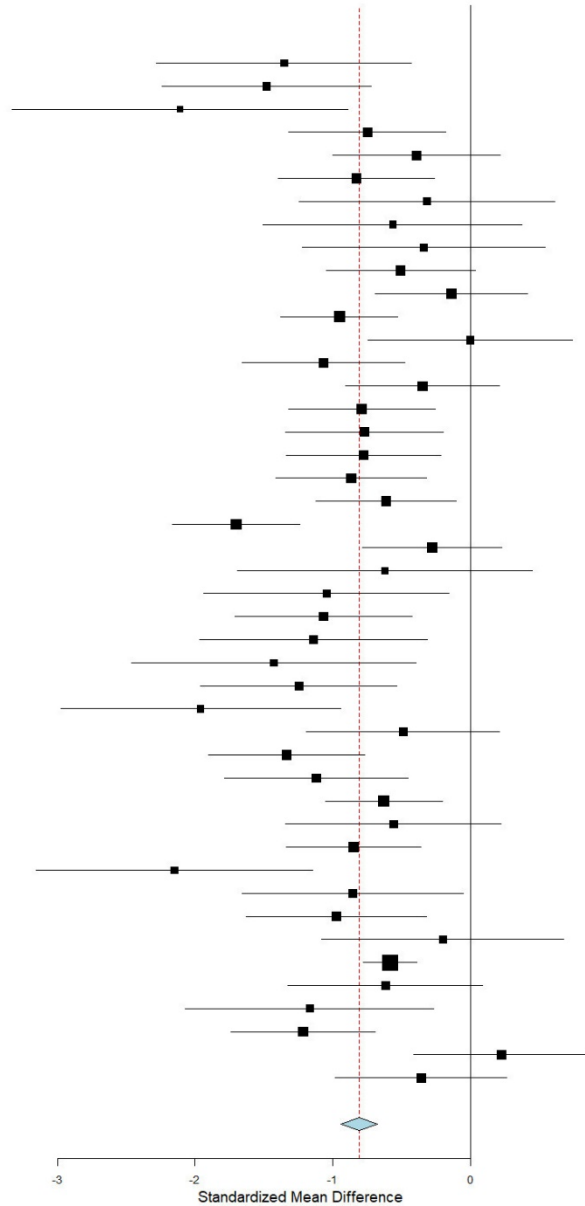
Figure 6

(A) SBP

Studies	Estimate (95% C.I.)
Belinchón-deMiguel et al. 2018	-1.354 (-2.280, -0.427)
Bernardi et al. 1997	-1.480 (-2.239, -0.721)
Blaber et al. 2004	-2.111 (-3.333, -0.888)
Bonsignore et al. (195 km) 2017	-0.749 (-1.322, -0.175)
Bonsignore et al. (80 km) 2017	-0.391 (-1.001, 0.220)
Burr et al. 2012	-0.828 (-1.395, -0.262)
Burr et al. (45 km) 2014	-0.317 (-1.246, 0.613)
Burr et al. (75 km) 2014	-0.563 (-1.505, 0.379)
Christensen et al. 2017	-0.340 (-1.223, 0.543)
Christou et al. 2020	-0.507 (-1.049, 0.035)
Cote et al. 2015	-0.138 (-0.693, 0.417)
Deiseroth et al. 2018	-0.951 (-1.378, -0.525)
Dávila-Román et al. 1997	0.000 (-0.741, 0.741)
Faconti et al. 2020	-1.065 (-1.657, -0.473)
Foulds et al. 2014	-0.346 (-0.905, 0.212)
George et al. 2005	-0.789 (-1.323, -0.254)
Gratze et al. (fast performers) 2008	-0.772 (-1.347, -0.197)
Gratze et al. (slow performers) 2008	-0.774 (-1.338, -0.211)
Hanssen et al. 2011	-0.867 (-1.415, -0.319)
Holtzhausen et al. 1995	-0.613 (-1.122, -0.103)
Jouffroy et al. 2015	-1.704 (-2.166, -1.241)
Jung et al. 2014	-0.276 (-0.784, 0.233)
Kalliokoski et al. 2004	-0.620 (-1.693, 0.452)
King et al. (160 km) 2020	-1.046 (-1.937, -0.155)
King et al. (50 km) 2020	-1.067 (-1.713, -0.420)
King et al. (80 km) 2020	-1.141 (-1.970, -0.312)
Krzeminski et al. 2016	-1.428 (-2.463, -0.393)
Malek et al. 2020	-1.246 (-1.959, -0.532)
Manier et al. 1991	-1.961 (-2.978, -0.944)
Martínez-Navarro et al. 2018	-0.488 (-1.192, 0.215)
Mydlik et al. 2012	-1.336 (-1.905, -0.767)
Neilan et al. 2006	-1.119 (-1.785, -0.452)
Nelson et al. 1989	-0.627 (-1.050, -0.204)
Niemela et al. 1984	-0.558 (-1.341, 0.226)
Oxborough et al. 2006	-0.847 (-1.336, -0.358)
Passaglia et al. 2012	-2.152 (-3.157, -1.146)
Perrault et al. 1986	-0.855 (-1.658, -0.052)
Phillips et al. 2012	-0.974 (-1.630, -0.319)
Privett et al. 2008	-0.201 (-1.080, 0.678)
Roeh et al. 2019	-0.584 (-0.779, -0.390)
Scott et al. 2009	-0.618 (-1.327, 0.092)
Shave et al. 2002	-1.167 (-2.071, -0.263)
Taksaudom et al. 2017	-1.216 (-1.741, -0.691)
Trullas et al. 2018	0.226 (-0.411, 0.864)
Vlachopoulos et al. 2010	-0.357 (-0.982, 0.268)
Overall (95% CI)	-0.805 (-0.940, -0.671)

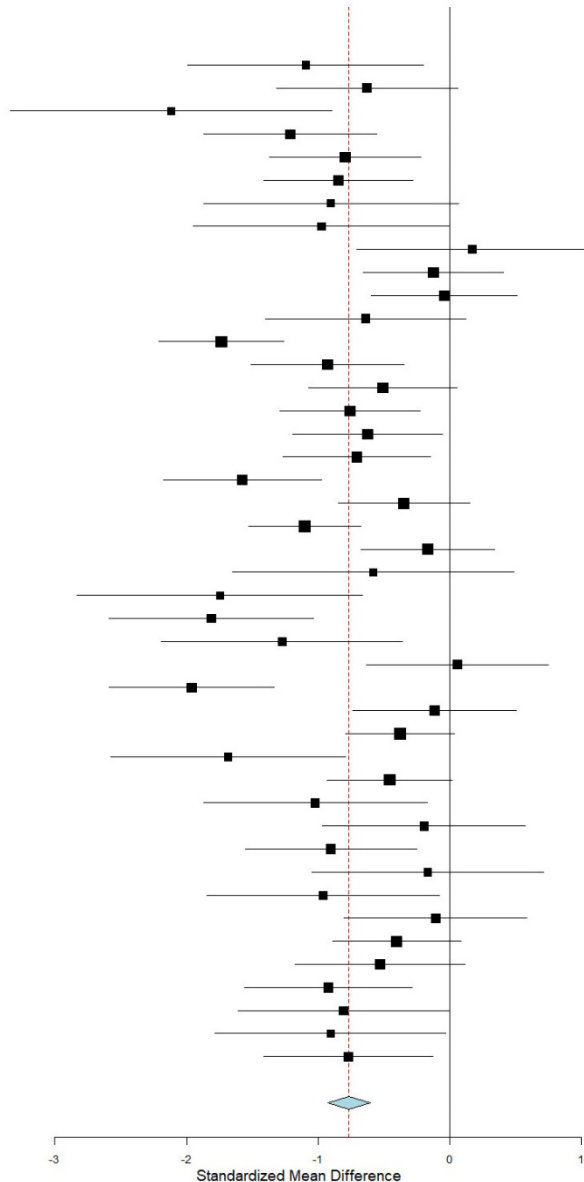
Standard error: 0.07; $p < 0.001$

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.10$; $Q = 91.06$; $p < 0.01$; $I^2 = 51.68\%$



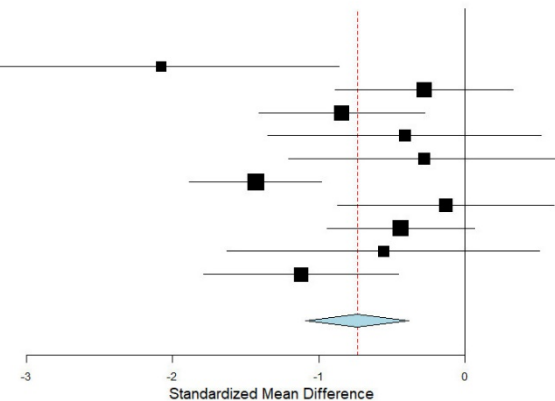
(B) DBP

Studies	Estimate (95% C.I.)
Belinchón-deMiguel et al. 2018	-1.093 (-1.989, -0.197)
Bernardi et al. 1997	-0.628 (-1.316, 0.061)
Blaber et al. 2004	-2.115 (-3.339, -0.892)
Bonsignore et al. (80 km) 2017	-1.212 (-1.870, -0.554)
Bonsignore et al. (195 km) 2017	-0.794 (-1.370, -0.219)
Burr et al. 2012	-0.844 (-1.412, -0.277)
Burr et al. (45 km) 2014	-0.902 (-1.872, 0.068)
Burr et al. (75 km) 2014	-0.974 (-1.952, 0.003)
Christensen et al. 2017	0.170 (-0.708, 1.048)
Christou et al. 2020	-0.123 (-0.657, 0.411)
Cote et al. 2015	-0.042 (-0.597, 0.512)
Dávila-Román et al. 1997	-0.638 (-1.398, 0.121)
Deiseroth et al. 2018	-1.736 (-2.210, -1.261)
Faconti et al. 2020	-0.928 (-1.511, -0.344)
Foulds et al. 2014	-0.507 (-1.071, 0.056)
George et al. 2005	-0.757 (-1.289, -0.224)
Gratze et al. (fast performers) 2008	-0.623 (-1.190, -0.055)
Gratze et al. (slow performers) 2008	-0.706 (-1.266, -0.146)
Hanssen et al. 2011	-1.574 (-2.174, -0.975)
Holtzhausen et al. 1995	-0.346 (-0.848, 0.155)
Jouffroy et al. 2015	-1.103 (-1.528, -0.678)
Jung et al. 2014	-0.166 (-0.673, 0.341)
Kalliokoski et al. 2004	-0.580 (-1.650, 0.489)
Krzeminski et al. 2016	-1.746 (-2.832, -0.660)
Malek et al. 2020	-1.811 (-2.587, -1.035)
Manier et al. 1991	-1.273 (-2.189, -0.357)
Martínez-Navarro et al. 2018	0.059 (-0.634, 0.752)
Mydlik et al. 2012	-1.961 (-2.587, -1.334)
Neilan et al. 2006	-0.115 (-0.735, 0.505)
Nelson et al. 1989	-0.376 (-0.793, 0.041)
Niemela et al. 1984	-1.683 (-2.577, -0.788)
Oxborough et al. 2006	-0.455 (-0.930, 0.019)
Passaglia et al. 2012	-1.021 (-1.872, -0.171)
Perrault et al. 1986	-0.194 (-0.965, 0.577)
Phillips et al. 2012	-0.902 (-1.553, -0.252)
Privett et al. 2008	-0.166 (-1.044, 0.712)
Shave et al. 2002	-0.960 (-1.843, -0.078)
Scott et al. 2009	-0.108 (-0.801, 0.586)
Taksaudom et al. 2017	-0.402 (-0.889, 0.086)
Trullas et al. 2018	-0.528 (-1.175, 0.119)
King et al. (50 km) 2020	-0.922 (-1.558, -0.286)
King et al. (80 km) 2020	-0.805 (-1.605, -0.006)
King et al. (160 km) 2020	-0.904 (-1.781, -0.026)
Vlachopoulos et al. 2010	-0.769 (-1.411, -0.127)
Overall (95% CI)	-0.765 (-0.926, -0.604)
Standard error: 0.08; p < 0.001	
Heterogeneity: Tau² = 0.17; Q = 113.69; p < 0.001; I² = 62.18%	



(C) MAP

Studies	Estimate (95% C.I.)
Blaber et al. 2004	-2.080 (-3.296, -0.863)
Bonsignore et al. (80 km) 2016	-0.280 (-0.888, 0.328)
Bonsignore et al. (195 km) 2016	-0.845 (-1.412, -0.277)
Burr et al. (45 km) 2014	-0.413 (-1.347, 0.520)
Burr et al. (75 km) 2014	-0.278 (-1.207, 0.650)
Deiseroth et al. 2018	-1.433 (-1.886, -0.979)
Hart et al. 2007	-0.133 (-0.875, 0.608)
Holtzhausen et al. 1995	-0.442 (-0.945, 0.062)
Kalliokoski et al. 2004	-0.559 (-1.627, 0.509)
Phillips et al. 2012	-1.120 (-1.787, -0.453)
Overall (95% CI)	-0.738 (-1.090, -0.386)
Standard error: 0.18; p < 0.001	
Heterogeneity: Tau² = 0.18; Q = 22.53; p < 0.01; I² = 60.06%	



SUPPLEMENTARY MATERIAL

Appendix S1.- Search strategy

HRV:

("heart rate variability") OR ("heart beat variability") OR (hrv)) OR ("heart rate variation") OR ("heart beat variation") OR ("autonomic nervous system"[MeSH Terms] OR "autonomic nervous system"[Text Word])

Arterial Stiffness:

"vascular stiffness"[MeSH Terms] OR "arterial stiffness"[Text Word] OR "aortic stiffness"[Text Word] OR "pulse wave analysis"[MeSH Terms] OR "pulse wave velocity"[Text Word] OR "carotid-femoral pulse wave velocity"[MeSH Terms] OR "Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity"[Text Word] OR (pwv) OR (cfpwv) OR "blood pressure"[MeSH Terms] OR "blood pressure determination"[MeSH Terms] OR "arterial pressure"[MeSH Terms] OR "blood pressure"[Text Word]

Marathon / Ultra-marathon:

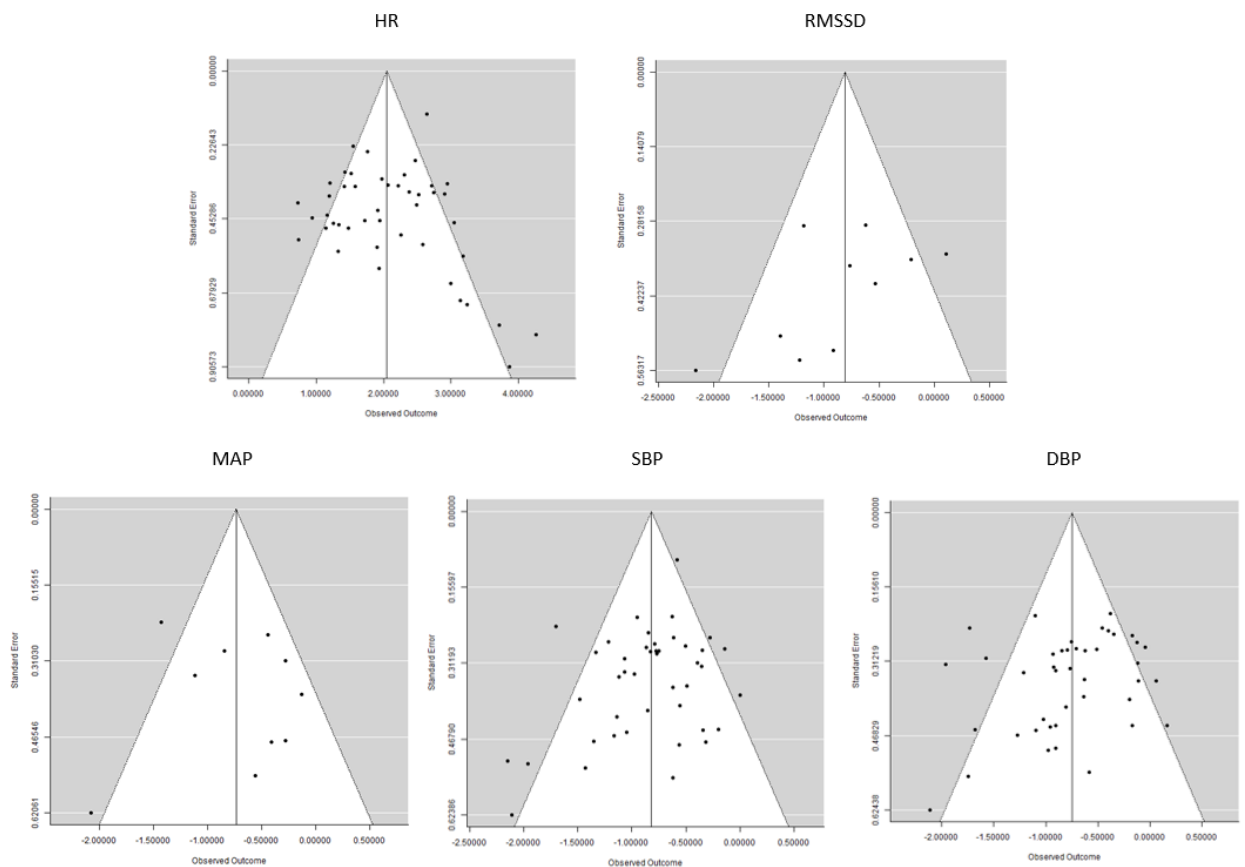
(marathon*) OR (ultra-marathon*) OR (ultramarathon*) OR (long distance runn*) OR (endurance runn*) OR (ultra-endurance) OR (ultraendurance) OR (ultra-run*) OR (ultrarun*) OR (ultra-distance) OR (ultradistance) OR (ultra-race) OR (ultrarace)

1. (("vascular stiffness"[MeSH Terms] OR "arterial stiffness"[Text Word] OR "aortic stiffness"[Text Word] OR "pulse wave analysis"[MeSH Terms] OR "pulse wave velocity"[Text Word] OR "carotid-femoral pulse wave velocity"[MeSH Terms] OR "Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity"[Text Word] OR (pwv) OR (cfpwv) OR "blood pressure"[MeSH Terms] OR

“blood pressure determination”[MeSH Terms] OR “arterial pressure”[MeSH Terms] OR “blood pressure”[Text Word])) AND ((marathon*) OR (ultra-marathon*) OR (ultramarathon*) OR (long distance runn*) OR (endurance runn*) OR (ultra-endurance) OR (ultraendurance) OR (ultra-run*) OR (ultrarun*) OR (ultra-distance) OR (ultradistance) OR (ultra-race) OR (ultracrace))

2. (((“heart rate variability”) OR (“heart beat variability”) OR (hrv) OR (“heart rate variation”) OR (“heart beat variation”)) OR (“autonomic nervous system”[MeSH Terms] OR “autonomic nervous system”[Text Word])) AND ((marathon*) OR (ultra-marathon*) OR (ultramarathon*) OR (long distance runn*) OR (endurance runn*) OR (ultra-endurance) OR (ultraendurance) OR (ultra-run*) OR (ultrarun*) OR (ultra-distance) OR (ultradistance) OR (ultra-race) OR (ultracrace))

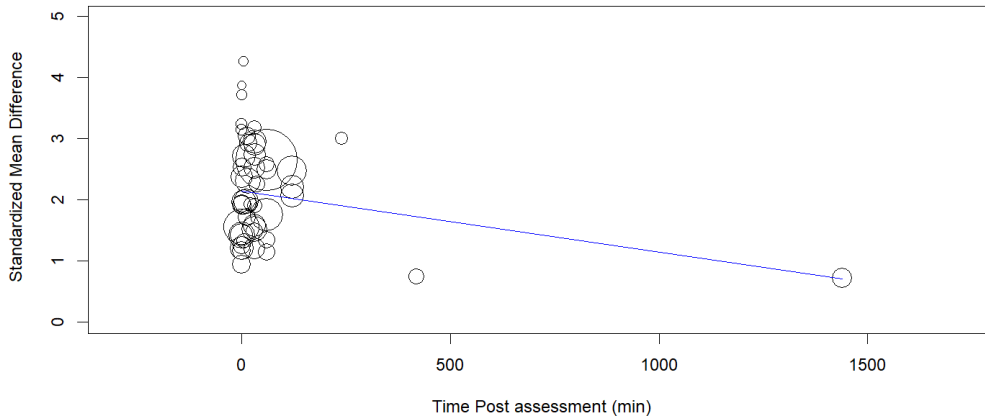
Appendix S2.- Risk of bias assessed through funnel plots.



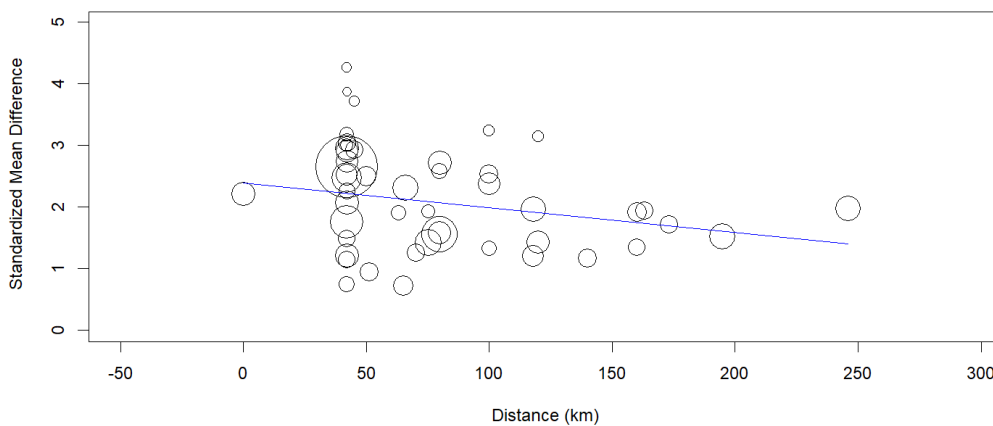
R-R: mean R-R intervals; RMSSD: root mean square of successive differences between adjacent NN intervals; MAP: mean arterial pressure; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure

Appendix S3.- Bubble plots of meta-regressions with statistical significance

HEART RATE



Regression coefficient: changes in heart rate pre- post-race with a unit increase of the minutes following the completion of the race until its evaluation.
Correlation coefficient (95% CI): -0.001 (-0.002, 0.000); Standard error < 0.001; *p*-value = 0.03



Regression coefficient: changes in heart rate pre- post-race with a unit increase of the race distance.
Correlation coefficient (95% CI): -0.004 (-0.008, -0.000); Standard error = 0.002; *p*-value = 0.04

5.2. Artículo original: Efectos de una ultramaratón de montaña de 75 km sobre la VFC en corredores aficionados.

(Artículo en inglés)

TITLE:

Effects of a 75-km mountain ultra-marathon on heart rate variability in amateur runners.

AUTHORS:

Alberto CALLEJA-ROMERO^{1*}, Isaac LÓPEZ-LAVAL¹, Sebastian SITKO¹, David HERNANDO^{2,3}, Germán VICENTE-RODRÍGUEZ^{1,4,5,6}, Raquel BAILÓN^{2,3}, Nuria GARATACHEA^{1,4,5,6,7}

¹ Faculty of Health and Sport Science (FCSD), Department of Physiatry and Nursing, University of Zaragoza, Huesca, Spain; ² BSICoS Group, Aragon Institute of Engineering Research (I3A), IIS Aragón, University of Zaragoza, Zaragoza, Aragón, Spain; ³ CIBER- Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Madrid, Spain; ⁴ Growth, Exercise, Nutrition and Development Group, Faculty of Health and Sport Sciences, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain; ⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBER-Obn), Madrid, Spain; ⁶ Instituto Agroalimentario de Aragón -IA2- (CITA-Universidad de Zaragoza), Zaragoza, Spain; ⁷ Consejo Superior de Deportes, Madrid, Spain.

Corresponding author: Alberto CALLEJA-ROMERO, Faculty of Health and Sport Science (FCSD), Department of Physiatry and Nursing, University of Zaragoza, Pza. Universidad 3, 22002, Huesca, Spain. Email: calleja@unizar.es

This is a postprint version of the article published in the Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. This version is free to view and download to private research and study only. Not for redistribution or re-use. ©Edizioni Minerva Medica. The final published article is available online on Minerva Medica website at <https://doi.org/10.23736/s0022->

ABBREVIATIONS

ANS	Autonomous nervous system
CC	Canfranc-Canfranc
DURING	Heart rate recorded during all race
HR	Heart rate
HR_{avg}	Average heart rate
HR_{exe}	Exercise heart rate
HR_{res}	Heart rate reserve
HR_{rest}	Heart rate at rest
HRV	Heart rate variability
LF	Low frequency
MUM	Mountain ultra-marathon
NN	Normal-to-normal
P_{HF}	Power in the high frequency bands
P_{LF}	Power in the low frequency bands
P_{LFn}	Normalized low frequency power
pNN50+	Percentage of consecutive NN intervals larger than 50 ms with respect to the total number of NN intervals
POST	Heart rate recorded 20 minutes after the end of the race
PRE	Heart rate baseline recorded 2 hours prior the race
RMSSD	Square root of the mean squared differences of successive NN intervals
SDNN	Standard deviation of the NN intervals
SDSD	Standard deviation of successive differences
UEE	Ultra-endurance events

ABSTRACT

BACKGROUND: This study examined the effects of a mountain ultra-marathon (MUM) on the activity of the autonomous nervous system through heart rate variability (HRV) monitoring and determined whether this variable related to final performance.

METHODS: Heart rate and HRV were measured in eight male amateur runners (aged 37-60 years). Measurements were recorded before and after the event, in resting conditions, as well as continuously throughout the whole MUM. In addition, percentage (%) of heart rate reserve (HR_{res}) and partial and total times during the race were analyzed.

RESULTS: Average heart rate (HR_{avg}) measured at rest was increased after the event (+37%). Standard deviation of successive differences (SDSD) and the square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD) were reduced after the MUM (-56% and -59%, respectively). There was a positive relationship between the frequency-domain index normalized low frequency power (P_{LFn}) measured at rest before the event and race time (0.79) while there was a negative relationship between race time and the difference in HR_{avg} before and after the event. In the last half of the event, there was a high correlation (Spearman coefficient of correlation $> 0,9$) between race time and the standard deviation of the NN intervals (SDNN) registered during the race.

CONCLUSIONS: Autonomous cardiac regulation can be related to the performance in a mountain ultra-marathon. HRV monitoring could represent a practical tool for the evaluation of the relationship between the autonomous nervous system activity and performance in a mountain ultra-marathon.

Key Words: Autonomic Nervous System, Cardiovascular Physiological Phenomena, Heart Rate, Exercise, Running.

TEXT

Introduction

Ultra-endurance competitions have gained considerable popularity during the last years. Trail running events consist of running/walking on mountain trails with positive and negative slopes¹ and may be performed across a great variety of distances. Mountain ultra-marathons (MUM), which are those that exceed marathon distance (>42,195 km), have become especially popular^{1,2}. These competitions are characterized by their high intensity and large elevation gains, which are features that have attracted the attention of scientists². MUMs have been previously used for the study of adaptative responses to extreme competition load and stress in athletes³.

One of the preferred methods for measuring physiological adaptations in participants of ultra-endurance events (UEE) is heart rate variability (HRV)^{4,6}. This variable provides information regarding the autonomous nervous system (ANS) function⁷. Heart rate (HR) monitoring has been one of the most commonly used non-invasive methods in the last years due to its simplicity and convenience^{4,6,8}. Recent scientific literature has shown that HR monitoring is useful for evaluating physiological and psychological adaptations to different stressors in endurance sports⁹⁻¹¹ and therefore can be used for assessing training, performance and well-being.

HRV as an indicator of ANS functioning has been previously studied during different stages of the competitive period: before/during breaks¹², during¹³ or after competition¹⁴. ANS evaluation through monitoring of basal HR and HRV before a MUM has been previously used to predict performance. One study showed that lower HR in association with a higher vagal tone predicted a better performance in a 690 km MUM, revealed by the correlation between HR and the percentage of consecutive NN intervals larger than 50 ms with respect to the total number of NN intervals (pNN50+)⁹. Nevertheless, resting HRV showed inconsistent results when recreationally trained subjects were compared with those with an extensive training history¹². Furthermore, differences in athlete's resting HRV could theoretically be attributed to methodological factors such as the time of day at which measurements were taken or the

assessment posture. Therefore, more research is required to fully deduce the impact of these methodological considerations¹⁵. Changes in HRV during a MUM typically show an increase in sympathetic nervous system activation and a decrease in parasympathetic activity, as expected due to the stressful nature of the exercise¹³. However, vagal tone recovery has been observed before the end of a very long MUM⁹. After an UEE, HRV analysis showed parasympathetic predominance being gradually restored. This is due to vagal reactivation, which may be modulated by variables such as preceding exercise, training status and others^{9,16-18}. For this reason, other studies are needed in order to achieve a more comprehensive knowledge about particular variables and their effect on HRV changes after UEE.

Despite scientific evidence regarding ANS modulation before and after an UEE^{9,12,16-18}, there are a lot of variables that could affect this process. HRV is associated with numerous external and internal factors¹⁹, especially in stressful environments (e.g. mountain, substantial altitude variations, etc.)⁹ and, therefore, previous conclusions should be validated⁹. Furthermore, the analysis and interpretation of HRV during UEE, still remains an important key point in the sports performance field as some studies conclude that breathing and HR are not constant during exercise and correction factors should therefore be applied before interpreting these results^{20,21}. The objective of the present study was to assess the activity of the ANS through HRV monitoring before, during and after a 75 km MUM event.

Materials and methods

Participants

8 male amateur athletes who completed a 75 km MUM participated voluntarily in the present study. The event was the *Canfranc-Canfranc* (CC), which took place in the Spanish Pyrenees on September 8th, 2018. The study sample represented 11% of the finishing participants. All of them reside and train in their respective cities of residence (all below 1,000 m altitude). None of them carried out altitude training camps before the competition.

The main characteristics of the study sample can be seen in Table 1. 1 out of the 8 subjects that made up the study sample was 37 years old, 6 were in an age range between 40 and 48 and 1 subject was 60 years old.

Table 1 around here

All participants signed a written informed consent and provided data regarding their previous aerobic training experience. The study was designed according to the latest version of the Declaration of Helsinki²² and was previously approved by the Ethical Committee of the autonomous region of Aragon, Spain (ref. N°04/2019).

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria were as follows: (i) male gender; (ii) aged between 25 and 60 years; (iii) participation in a marathon or ultra-marathon in the previous year; (iv) non-smoker; (v) familiar with HR monitor attached to the chest during training sessions.

Participants with (i) diagnosed cardiovascular disease or those who presented one or several cardiovascular risk factors, (ii) history of surgery or trauma in the six months prior to the event were excluded from participating in the present study.

Procedures

The running distance was 75 km, with a positive elevation gain of 6,500 m and a maximal altitude of 2,645 m. Figure 1 graphically shows the number of kilometers covered by altitude sections and their corresponding total distance percentage.

Figure 1 around here

The race had 5 feeding points in which solid and liquid meals were provided. The CC Organization tracked and provided the split times of all participants in 8 intermediate points, in addition to the official final time. Profile of the CC, as well as intermediate points where time was registered can be seen in Figure 2.

Figure 2 around here

Evaluation

First, participants completed a questionnaire about their aerobic training history.

Each participant wore a Polar Team Pro Sensor[®] (Polar Electro, Kempele, Finland) HR chest belt. This system detects heartbeat time occurrences from an ECG recorded at a sampling rate of 1000 Hz²³. HR chest belts were placed following the recommendations of the manufacturer, below the pectoralis muscles. HR was monitored continuously starting two hours before the MUM and up to thirty minutes after the end. All data were recorded in the memory of the HR chest belt and were downloaded using the software provided by the manufacturer (Polar[®] Team Manager). RR interval series were obtained and recorded for statistical analysis.

10 min HR baseline recording was performed by HR chest belt 2h prior (PRE) and 20min after (POST) the race in a climate-controlled room (temperature of 23°C and humidity of 52%) with a calm environment. Participants were in supine position and were instructed to not speak nor move and breathe normally during the recording, following the protocol used in previous studies^{11,12}. Special emphasis was placed to accurately follow the protocol for PRE and POST recordings. HR was also recorded during the entire race (DURING).

HR data collected from the HR chest belt was completed with information regarding split times during the event (8 points), and the official finishing time. Race times also included provisioning times.

Figure 3 around here

HR and HRV analysis

Maximal HR was estimated using the formula: $HR_{max} = \text{age} (208 - 0.7 * \text{age})^{24}$. The exercise intensity was calculated from the exercise HR (HR_{exe}) as a percentage of the reserve HR (HR_{res}) of each athlete, following the Karvonen formula: $\% HR_{res} = 100 * (HR_{exe} - HR_{rest}) / (HR_{max} - HR_{rest})^{25}$

Outlier RR intervals were identified based on a time-varying threshold using instantaneous HR variation²⁶, from which normal-to-normal (NN) interval series were obtained. Time-domain indices were derived from the NN interval series according to the Task Force guideline^{27,28}. The following indices were computed in each segment (PRE, POST and the 9 segments in which the race was divided): the average HR (HR_{avg}), the standard deviation of the NN intervals (SDNN), the standard deviation of successive differences (SDSD), and the square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD). Frequency-domain

indices were obtained from the modulating signal (sampled at 4 Hz) derived from the RR interval series. The methodology used was based on the time-varying integral pulse frequency modulation model, which considers the presence of outlier RR intervals and accounts for the influence of mean heart rate²⁹. Power in the low and high frequency bands (P_{LF} and P_{HF} , respectively) was established as follows: Low frequency band ranged from 0.04 to 0.15 Hz; high frequency band ranged from 0.15 to 0.5 of the mean HR, with the purpose to capture the spectral components synchronous with respiration, expected to be above the classic limit of 0.4 Hz during exercise. Additionally, the normalized low frequency power ($P_{LFn} = P_{LF}/(P_{LF}+P_{HF})$) was estimated²⁷.

The former HRV indices were computed on the 5 central minutes of the PRE and POST recordings, where stationarity of HRV is assumed. During the race, HRV indices were computed with the following considerations: i) time-domain indices were computed on each segment of the race; ii) frequency-domain indices were computed on non-overlapping 5-minute windows³⁰; then, each segment was characterized by the mean and standard deviation of the 5-minute window value indices.

Statistical analysis

Normality was checked with the Kolmogorov – Smirnov test. Differences between HRV values in the POST and PRE recordings were assessed by Wilcoxon paired ranked test. Spearman correlation was computed between the total race time and HRV indices estimated from the PRE recordings, as well as their variations at the end of the race (POST-PRE). Then, the correlation between estimated HRV indices and times for each segment of the race was analysed. In all the analysis a p-value ($p < 0.05$) was considered for statistical significance.

Results

The mean race time was 19.01 h \pm 3.35 h [14.91 to 24.52]. Basal HRV values are presented in Table 3. PRE and POST measurements showed that after the race there was a

significant increase in the mean HR (+37%, $p < 0.05$), and a significant drop in SDSD (-56% $p < 0.05$) and RMSSD (-59%, $p < 0.05$).

Table 3 around here

The relationship between race time and HRV indices calculated from both PRE and the difference between POST and PRE (POST-PRE) is presented in Table 4. Basal HRV correlated positively to P_{LFn} and total race time (0.79, $p < 0.05$). Regarding the difference between POST-PRE HRV, a negative relationship was observed between HR_{avg} and race time (-0.79, $p < 0.05$).

Table 4 around here

As for the predefined segments, a positive relationship was found between time employed in segments 4, 5, 6, 7 and 8 and the SDNN index of the HRV. There was also a negative relationship between SDNN and % HRres on the segments 7 (-0.93, $p < 0.05$) and 8 (-0.86, $p < 0.05$)

Table 5 around here

Discussion

The present study evaluated the effects of a 75 km MUM on HRV of amateur endurance runners. The main results of the study were that: i) sympathetic activity was increased after the race, shown by increased HR_{avg} and decreased SDSD and RMSSD; ii) the analysis of P_{LFn} before the race, as an indicator of sympathetic modulation, correlated positively with race time. This means that the higher the sympathetic activity before the race, the more time was needed to complete it; iii) race time correlated negatively with the difference between before and after race resting HR_{avg} . In other words, slower participants showed less increase in HR_{avg} at the end of the race in comparison to their HR_{avg} before the race; iv) Lastly, another interesting finding was detected as a result of the continuous recording throughout the whole race: there was a high correlation (Spearman coefficient of correlation $> 0,9$) between race time during the second half of the event (segments 4 to 8 out of 9) and the SDNN registered during these segments, meaning that less sympathetic activation resulted in a slower pace in the second half of the event, or vice versa.

The increase of HR_{avg} (+37%) and also the reduction in time-domain variables of the HRV such as SDSD (-56%) and RMSSD (-59%) observed after the end of the race are in line with current scientific evidence regarding cardiovascular control after exercise. In previous studies, such as Gratzke et al.¹⁶, a 27% increase in the HR_{avg} was observed one hour after the end of an Ironman (10.98 hours of racing). Similarly, Murrell et al.³¹ reported a 35% HR_{avg} increase 3 to 5 hours after the end of a mountain marathon (4.35 hours of racing). Considering this, the 37% HR_{avg} increase after MUM observed in the current study is consistent with previous findings that suggest that sympathetic activation due to high intensity endurance exercise can be observed after the end of the activity (30 minutes in this case). Likewise, the decrease in SDSD, which represents short-term variability (SDNN)³², and the decrease in RMSSD after endurance events have been reported previously such as in the study performed by Foulds et al.¹⁸, with observed decreases of 52% in SDNN and 42% in RMSSD after ultra-marathons. This evidence suggests that the homeostasis disruption produced by high intensity endurance events induces changes in the ANS, a finding that reflects the increased sympathetic modulation during this type of exercise¹⁸. This

can be observed even after the exercise period has finished. These changes, as an acute effect of ultra-endurance efforts, may play a role in cardiac adaptations in this type of exercise^{13,33}.

Regarding the basal values studied before the event, the HRV analysis through frequency-domain methods established a positive correlation between race time and P_{LFn} . On a more practical level, this meant that the participants with higher P_{LFn} values before the event performed worse (0.79, $p < 0.05$). One possible cause of this relationship could be the precompetitive anxiety, which has been previously linked to changes in HRV towards sympathetic activation in athletes. Cervantes et al.³⁴ reported that the low frequency (LF) components were higher in swimmers during competitive periods than during training periods. One possible cause of this could be that stress management before the event may have influenced performance. These results are in line with previous evidence that suggests a moderate relationship ($r = 0.10$) between cognitive anxiety and sports performance, as described by Woodman and Hardy³⁵ in their meta-analysis of 48 studies. Although other more recent studies have not established a statistically significant relationship between performance and cognitive anxiety³⁶, the results of the present study could be explained by the hypothesis proposed by Raglin JS³⁷, who suggested that the relationship between precompetitive anxiety and performance could be influenced by several different factors such as the sports modality, self-confidence and even the negative or positive perception of anxiety³⁵. Considering all of this, the results of our study suggest that the participants with the lowest LF power before the event (which has been linked to optimal stress management before competitions) performed better during a 75 km MUM.

The correlation obtained between the difference in POST-PRE HR_{avg} and race time could be contextualized by considering that a significant relationship between the SDNN during the second part of the event (segments 4 to 8) and race time was also found. Assuming SDNN as an indicator of HRV³⁸, this result shows that the slowest participants during the last part of the event (when compared to total race time), also showed lower sympathetic activation during the second half and reported lower POST HR_{avg} when compared to PRE HR_{avg} . Regarding these results, Franco et al.³⁹ observed a negative correlation between the HR increase during a marathon and

race time ($r = -0.5$; $p = 0.05$), with slower athletes showing lower sympathetic activation during the race as evidenced by a lower increase in HR. Taking into account the duration of the race analyzed in the current study (average of 19.01 h), self-pacing could produce a variation in the physiological responses of the athlete. Therefore, a possible explanation for this correlation is the fact that the participants with worse performance in the second half of the event were also characterized by lower relative intensities during this part. A significantly higher SDNN in segments 5 to 8 and lower HR_{res} in the final part of race supports this explanation. Rudfeldt et al.⁹ observed a recovery in vagal tone after a 690k ultra-marathon, hypothesizing that this phenomenon could be explained by the length of the race. The positive correlation between SDNN and race time found in the present study could add a new factor to this hypothesis: pace reduction during the event could influence vagal tone recovery before the end of the race. The increasingly lower intensities seen in the second half of the race could explain the reduced vagal tone recovery that was observed.

This study was conducted with a small sample size. Despite this, we consider that a study sample that represented 11% of the total race finishers reports meaningful information on this type of extreme conditions. Regarding HRV analysis in long distance athletes, there is enough scientific evidence to rely on for its interpretation during resting, however there is a lot of controversy around its interpretation during an effort. Future studies should emphasize on the interpretation of ANS through HRV analysis during exercise to confirm or clarify the conclusions of this study.

Conclusions

HRV analysis provides valuable information concerning the activity of the ANS in amateur runners before, during and after a 75 km MUM.

According to the results of this study, increased sympathetic modulation before the race, denoted by P_{LFn} analysis, predicts subsequent worse performance. Sympathetic activity is increased during a MUM and this can be observed even at the end of the race by an increased

HR_{avg} and decreased SDSD and RMSSD. Despite this, lower sympathetic activation resulted in a slower pace during the second half of the race, indicated by a high correlation between SDNN and race time during this segment.

Monitoring HRV in endurance athletes is, therefore, a useful and affordable tool for the assessment of cardiac autonomic regulation linked to race performance.

REFERENCES

1. Saugy J, Place N, Millet GY, Degache F, Schena F, Millet GP. Alterations of Neuromuscular Function after the World's Most Challenging Mountain Ultra-Marathon. *PLoS One*. 2013;8(6):e65596.
2. Millet GY, Martin V, Temesi J. The role of the nervous system in neuromuscular fatigue induced by ultra-endurance exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018;43(11):1151-1157.
3. Millet GP, Millet GY. Ultramarathon is an outstanding model for the study of adaptive responses to extreme load and stress. *BMC Med*. 2012;10:77.
4. Sztajzel J, Jung M, Sievert K, Bayes De Luna A. Cardiac autonomic profile in different sports disciplines during all-day activity. *J Sports Med Phys Fitness*. 2008;48(4):495-501.
5. Bosquet L, Papelier Y, Leger L, Legros P. Night heart rate variability during overtraining in male endurance athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 2003;43(4):506-512.
6. Sala R, Malacarne M, Tosi F, et al. May a unitary autonomic index help assess autonomic cardiac regulation in elite athletes? Preliminary observations on the national Italian Olympic committee team. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017;57(12):1702-1710.
7. Plews DJ, Laursen PB, Stanley J, Kilding AE, Buchheit M. Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. *Sports Med*. 2013;43(9):773-781.
8. Cipryan L, Vala R. Cardiac autonomic regulation after continuous and intermittent maximal exercise interventions. *J Sports Med Phys Fitness*. 2015;55(5):495-505.
9. Rundfeldt LC, Maggioni MA, Coker RH, et al. Cardiac Autonomic Modulations and Psychological Correlates in the Yukon Arctic Ultra: The Longest and the Coldest Ultramarathon. *Front Physiol*. 2018;9:35.

10. Bellenger CR, Karavirta L, Thomson RL, Robertson EY, Davison K, Buckley JD. Contextualizing Parasympathetic Hyperactivity in Functionally Overreached Athletes With Perceptions of Training Tolerance. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2016;11(5):685-692.
11. Buchheit M. Monitoring training status with HR measures: do all roads lead to Rome? *Frontiers in Physiology*. 2014;5(73).
12. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, Froelicher V, Plews D. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of Using mHealth technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part Two: Prognosis and Training. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(4):247-255.
13. Ramos-Campo DJ, Avila-Gandia V, Alacid F, et al. Muscle damage, physiological changes, and energy balance in ultra-endurance mountain-event athletes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(8):872-878.
14. Kaikkonen P, Rusko H, Martinmaki K. Post-exercise heart rate variability of endurance athletes after different high-intensity exercise interventions. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18(4):511-519.
15. Bellenger CR, Fuller JT, Thomson RL, Davison K, Robertson EY, Buckley JD. Monitoring Athletic Training Status Through Autonomic Heart Rate Regulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2016;46(10):1461-1486.
16. Gratze G, Rudnicki R, Urban W, Mayer H, Schlögl A, Skrabal F. Hemodynamic and autonomic changes induced by Ironman: prediction of competition time by blood pressure variability. *Journal of Applied Physiology*. 2005;99(5):1728-1735.
17. Scott JM, Esch BT, Shave R, Warburton DE, Gaze D, George K. Cardiovascular consequences of completing a 160-km ultramarathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):26-34.
18. Foulds HJ, Cote AT, Phillips AA, et al. Characterisation of baroreflex sensitivity of recreational ultra-endurance athletes. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(7):686-694.

19. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*. 2014;5(1040).
20. Bailon R, Garatachea N, de la Iglesia I, Casajus JA, Laguna P. Influence of running stride frequency in heart rate variability analysis during treadmill exercise testing. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2013;60(7):1796-1805.
21. Hernando D, Hernando A, Casajus JA, Laguna P, Garatachea N, Bailon R. Methodological framework for heart rate variability analysis during exercise: application to running and cycling stress testing. *Med Biol Eng Comput*. 2018;56(5):781-794.
22. Association GAotWM. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14-18.
23. Barbosa MP, da Silva NT, de Azevedo FM, Pastre CM, Vanderlei LC. Comparison of Polar(R) RS800G3 heart rate monitor with Polar(R) S810i and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(2):112-117.
24. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-156.
25. Karvonen MJ. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957;35:307-315.
26. Mateo J, Laguna P. Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003;50(3):334-343.
27. Electrophysiology TFotESoCtNASoP. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065.
28. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European

- Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society.
Europace. 2015;17(9):1341-1353.
29. Bailon R, Laouini G, Grao C, Orini M, Laguna P, Meste O. The integral pulse frequency modulation model with time-varying threshold: application to heart rate variability analysis during exercise stress testing. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2011;58(3):642-652.
 30. Bailón R, Serrano P, Laguna P. Influence of time-varying mean heart rate in coronary artery disease diagnostic performance of heart rate variability indices from exercise stress testing. *Journal of electrocardiology*. 2011;44(4):445-452.
 31. Murrell C, Wilson L, Cotter JD, et al. Alterations in autonomic function and cerebral hemodynamics to orthostatic challenge following a mountain marathon. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;103(1):88-96.
 32. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5.
 33. Clemente-Suarez VJ. Psychophysiological response and energy balance during a 14-h ultraendurance mountain running event. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(3):269-273.
 34. Cervantes Blasquez JC, Rodas Font G, Capdevila Ortis L. Heart-rate variability and precompetitive anxiety in swimmers. *Psicothema*. 2009;21(4):531-536.
 35. Woodman T, Hardy L. The relative impact of cognitive anxiety and self-confidence upon sport performance: a meta-analysis. *J Sports Sci*. 2003;21(6):443-457.
 36. Fortes LS, da Costa BDV, Paes PP, do Nascimento Júnior JRA, Fiorese L, Ferreira MEC. Influence of Competitive-Anxiety on Heart Rate Variability in Swimmers. *J Sports Sci Med*. 2017;16(4):498-504.
 37. Raglin JS. Anxiety and sport performance. *Exerc Sport Sci Rev*. 1992;20:243-274.
 38. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065.

39. Franco V, Callaway C, Salcido D, McEntire S, Roth R, Hostler D. Characterization of electrocardiogram changes throughout a marathon. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(8):1725-1735.

NOTES

Conflicts of interest.- The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Author's contributions.- AC-R and IL-L contributed to the study by planning, performing measurements and data collection, analysing the data and writing the manuscript. SS assisted with the measurements and data collection and revised the manuscript. DH and RB performed statistical analysis, analysed the data, assisted with the interpretation of results and revised the manuscript. GV-R and NG contributed to the study design, provided expertise and feedback and revised the manuscript.

TABLES

Table 1. Characteristics of the participants

Variable	n=8
Age (years)	47.8 ± 7.4 [37-60]
Body mass (Kg)	73.6 ± 4.7 [62-79]
Height (cm)	178.4 ± 5.5 [170-185]
Body mass index (Kg·m ⁻²)	23.1 ± 0.9 [20.5-24.5]
Aerobic Training Experience (years)	8.6 ± 6.0 [4-19]
Mean week running kilometers (km·week ⁻¹)	55.2 ± 8.7 [50-70]

Data is expressed as mean and standard deviation ± SD and range (extremes of data set [min – max])

Table 2. Description of the race segments.

Segment	Distance (km)	Positive elevation (m)	Negative elevation (m)
1	10.6	1,423	953
2	8.5	754	457
3	7.1	896	316
4	7.2	40	1,210
5	10.3	1,133	394
6	10.5	523	1,064
7	7.9	940	590
8	6.6	533	556
9	6.3	36	760

Table 3. HRV variables during the PRE and POST recordings.

	HR _{avg} (bpm)	SDNN (ms)	SDSD (ms)	RMSSD (ms)	PLFn (n.u)	PHF (ad) x e ⁻⁴
PRE	51±2	43±25	32±25	32±25	0.50±0.25	3.4±4.0
POST	70±13	25±21	14±12	13±12	0.65±0.25	0.5±1.4
p-value	0.0156	0.0781	0.0156	0.0156	0.4688	0.4688

Data is expressed as mean and standard deviation (± SD)

Heart rate variability (HRV) variables during the baseline recording (PRE) and after race recording (POST), and p-value obtained by Wilcoxon paired ranked test are displayed, in bold p-values<0.05: average heart rate (HR_{avg}); standard deviation of the NN intervals (SDNN); standard deviation of successive differences (SDSD); square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD); normalized power in the low frequency bands in normalized units (PLFn); power in the high frequency bands (PHF); normalized units (n.u)

Table 4. Spearman correlation coefficient between the total time of the race and each HRV index during the PRE recording and difference between the POST and PRE recordings

	HR_{avg} (bpm)	SDNN (ms)	SDSD (ms)	RMSSD (ms)	PLFn (n.u)	PHF (ad) x e⁻⁴
PRE	-0.21	-0.14	-0.46	-0.46	0.79	-0.64
POST-PRE	-0.79	-0.03	0.18	0.18	-0.54	0

Statistically significant correlations are marked in bold

Average heart rate (HR_{avg}); standard deviation of the NN intervals (SDNN); standard deviation of successive differences (SDSD); square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD); normalized power in the low frequency bands in normalized units (PLFn); power in the high frequency bands (PHF); beats per minute (bpm); normalized units (n.u)

Table 5. Spearman correlation coefficient between SDNN and the time of each segment and running intensity calculated from the running heart rate (HR_{exe}) as a percentage of the reserve heart rate (HR_{res})

	Segment 1	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Segment 5	Segment 6	Segment 7	Segment 8	Segment 9
Time	-0.21	0.61	0.68	0.79	0.93	0.93	0.93	0.89	0.32
Intensity	-0.07	-0.36	-0.61	0.07	-0.75	-0.46	-0.93	-0.86	-0.25

Statistically significant correlations are marked in bold

TITLES OF FIGURES

Figure 1. Race altitude

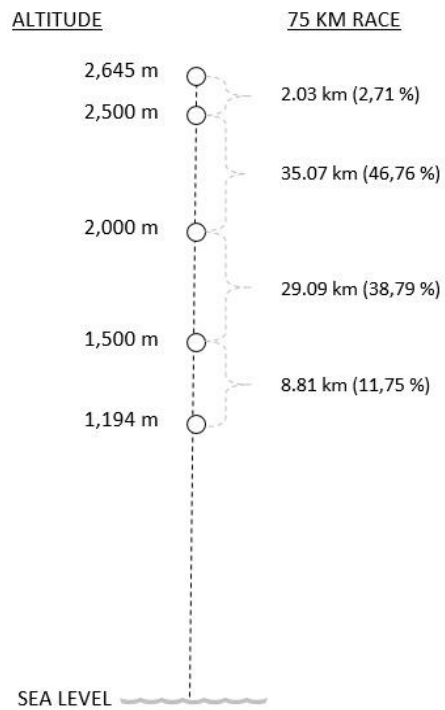


Figure 2. Race profile

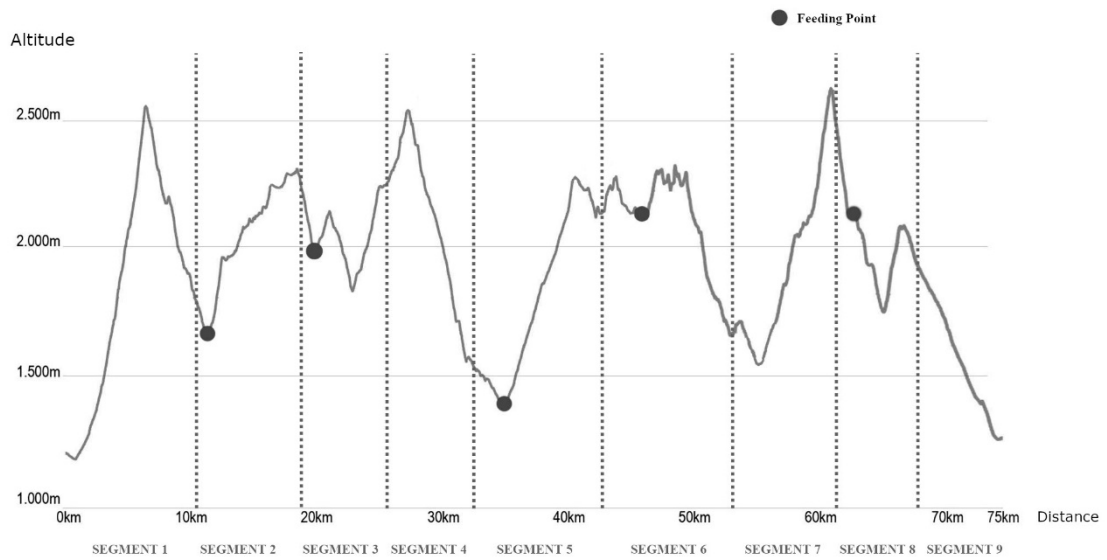
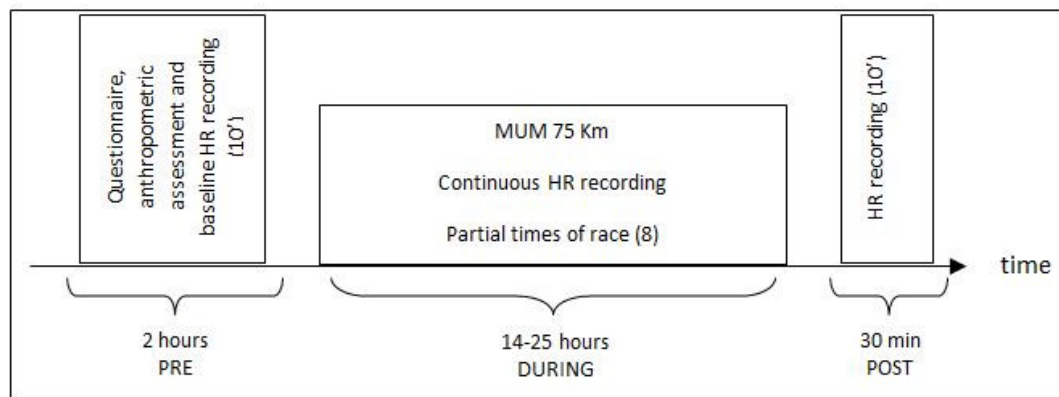


Figure 3. A schematic representation of the experimental protocol.



5.3. DISCUSIÓN GENERAL.

Al objeto de dar respuesta a las hipótesis planteadas, y discutir los resultados desde una perspectiva integradora, se ha considerado adecuado incluir este apartado de discusión general, donde además se incluyen algunas fortalezas y limitaciones de la tesis, así como posibles futuras líneas de investigación que se plantean con este trabajo.

Los resultados de esta tesis muestran que correr una CLD provoca cambios agudos en la actividad del SNA, observables a través de la VFC, así como una disminución en la tensión arterial, y la rigidez arterial que, a su vez, también pueden estar influidos por la actividad del SNA (124, 125, 128). Es importante destacar que estos resultados confirman una respuesta vascular positiva tras la realización de una CLD, ya que en algunos estudios anteriores se había planteado la posibilidad de que esfuerzos de muy larga duración podrían tener respuestas negativas sobre la distensibilidad arterial (121, 122). Además, los resultados experimentales obtenidos señalan la posible existencia de una relación entre la actividad del SNA y el rendimiento en una ultramaratón de montaña.

Respecto al SNA, se ha comprobado que el cambio en el balance simpático-vagal hacia el predominio simpático observado durante el ejercicio aeróbico de larga duración y alta intensidad, como es el característico de las CLD, se mantiene a la finalización del mismo. Además, tanto los análisis de moderadores realizados en la revisión con metaanálisis, como el estudio experimental realizado en la ultramaratón de montaña sugieren que la intensidad a la que se corre la CLD puede ser la variable con mayor influencia sobre la magnitud de estos cambios. Esta evidencia ya se había señalado en una revisión anterior realizada por Michael et al. (74) para el ejercicio físico en general, y nuestros resultados parecen apoyarla en el caso particular de las CLD. Tenemos que resaltar que nuestro estudio experimental introduce un elemento más en esta evidencia, gracias a la correlación observada entre la activación simpática durante la segunda mitad de la carrera y la velocidad a la que corrió este segmento. En este caso, los corredores que mostraron una mayor activación simpática durante la segunda mitad de la carrera fueron aquellos que corrieron a una

mayor intensidad fisiológica (evaluada por medio del porcentaje de la FC de reserva a la que se corrió) y, a su vez, quienes consiguieron desarrollar una mayor velocidad de carrera durante este segmento. Esto significa que, en una ultramaratón de montaña de 75 km, la capacidad de mantener una intensidad del esfuerzo más alta durante la segunda mitad de la misma (corriendo a un mayor porcentaje de la FC de reserva) se correlacionó con una mayor activación simpática, lo que a su vez se tradujo en una velocidad de carrera mayor. En este sentido, Rundfeldt et al. (86) encontraron una recuperación vagal, con disminución de la actividad simpática, en la última parte de una ultramaratón de 690 km, proponiendo que la gran duración de la carrera podría explicar este fenómeno aparentemente contradictorio. Nuestros resultados apoyan y concretan esta explicación, sugiriendo que la disminución en la intensidad (disminución de la FC durante la carrera), unida a la disminución en la velocidad de carrera que se produce a lo largo de una CLD (135) podrían ser las causas principales de la recuperación vagal y la disminución en la activación simpática observadas en la parte final de una ultramaratón.

En cuanto a la disminución en la tensión arterial y la rigidez arterial después de una CLD, nuestros resultados confirman que la conocida disminución de la tensión arterial tras el ejercicio aeróbico en general (109), y la disminución en la rigidez arterial comprobada tras el ejercicio de intensidad moderada y de corta duración (123), también se producen tras el ejercicio de larga duración y alta intensidad característico de las CLD. Este resultado es de gran interés porque, aunque varios estudios habían encontrado una reducción de la rigidez arterial central tras una CLD (118, 119, 136), en otros trabajos se había propuesto la hipótesis de que podría existir una distancia crítica a partir de la cual los efectos de una CLD sobre la rigidez arterial serían negativos (117, 122). Sin embargo, esa hipótesis no se ha confirmado ni por nuestro metaanálisis, ni por otros estudios más recientes, como el de King et al. (119) en el que se observó una reducción en la rigidez arterial central tras las tres carreras estudiadas de 50, 80, y 160 km. Hay que señalar que los autores que propusieron esta hipótesis midieron la distensibilidad arterial sistémica, y no la rigidez arterial, y ellos mismos afirman que este podría ser un factor confusor, ya que la rigidez arterial central evalúa el estado de la aorta, mientras que la distensibilidad arterial sistémica realiza una

estimación de todos los vasos del cuerpo. En este caso será necesaria una mayor evidencia sobre las diferencias entre las estimaciones de la rigidez arterial central y la distensibilidad arterial sistémica (117), para identificar las posibles causas de estos resultados discrepantes.

Con esta Tesis Doctoral se ha aportado más conocimiento sobre las respuestas del SNA al ejercicio en diversas situaciones que, por su propia naturaleza, suponen un estrés fisiológico, como la altitud (88). En este sentido, hemos comprobado que la perturbación sobre el SNA que implica correr una CLD superaría al que supone la estancia en altitud por sí misma (88). Así, de acuerdo con los resultados de nuestro metaanálisis, cuando se produce un cambio en la actividad del SNA inducido por correr una CLD, el estresor añadido que podría suponer la estancia en altitudes por encima de los 2000 m sobre el nivel del mar no añade un efecto mayor a este cambio. De hecho, de acuerdo con los análisis de moderadores realizados en el metaanálisis, el efecto de correr una CLD sobre el SNA es menor en las carreras que alcanzan altitudes mayores. La explicación a esta aparente contradicción puede encontrarse en dos motivos: uno metodológico, y otro fisiológico. Respecto al metodológico, un motivo por el que es posible que se observe un efecto menor en el SNA antes-después de una carrera en altitud es que las mediciones en reposo de antes de la carrera ya se están realizando en altitud y, por tanto, aunque se realicen en reposo, el SNA ya está reflejando el estrés por altitud. De esta manera, se produce una subestimación del cambio antes-después porque se parte de una medida inicial con una actividad simpática ya elevada (49, 88). Para comprobar el efecto real que supone correr una CLD a gran altitud en su conjunto, futuros estudios deberían evaluar los cambios que se producen midiendo los valores de reposo antes de la carrera en una altitud menor de 2000 m (88) y, a ser posible, utilizando la metodología propuesta por Plews et al. (68), consistente en monitorizar durante 7 días previos la VFC para poder obtener una medida más fiable de la VFC en reposo real de la persona. En cuanto a la razón fisiológica que puede explicar el hecho de que correr una CLD a mayor altitud induzca una perturbación menor en la actividad del SNA, esta podría apuntar de nuevo a la intensidad a la que se corren estas carreras. En este sentido, Vernillo et al. (87) concluyeron que las carreras que implican superar desniveles positivos y negativos causan un mayor estrés fisiológico, sin

embargo, los mismos autores también afirmaron que este tipo de carreras implican adaptaciones biomecánicas, y una disminución en la activación neuromuscular, que pueden repercutir en la intensidad y el ritmo a la que se pueden correr. De esta manera, no sólo se mantiene la hipótesis de la intensidad como variable clave sobre la perturbación en la actividad del SNA propuesta por Michael et al. (74), sino que además se añade la observación de que esta ejerce una influencia mayor sobre la misma que otros estresores fisiológicos, como puede ser la altitud.

Otra contribución a señalar de esta Tesis Doctoral es la confirmación de que correr una CLD induce una respuesta hipotensora y de disminución de la rigidez arterial de forma aguda a la finalización de la misma. Actualmente, las adaptaciones positivas del ejercicio aeróbico sobre las variables vasculares a largo plazo están suficientemente documentadas (106), pero en el caso de las respuestas agudas todavía existe cierta controversia (30, 121). En nuestro metaanálisis hemos encontrado una disminución de la rigidez arterial central en todos los momentos post-ejercicio evaluados (0-30 minutos, 31-60 minutos y >60 minutos), a diferencia de Saz-Lara et al. (104), que en su metaanálisis concluyeron que los primeros 30 minutos tras el ejercicio se producía un aumento, y posteriormente un descenso por debajo de los niveles basales que se mantenía hasta 24 horas. La diferencia fundamental es que en el metaanálisis de Saz-Lara los estudios incluidos utilizaban en su mayoría protocolos de ejercicio de mayor intensidad y menor duración que el ejercicio que implica correr una CLD. De esta manera, la intensidad que, como se ha discutido previamente, es clave en la magnitud del aumento de la actividad del sistema simpático (74), sería nuevamente la causante de estas diferencias encontradas entre los resultados de Saz-Lara y los nuestros. Esta respuesta hipotensora y de disminución en la rigidez arterial post-ejercicio ha sido asociada al aumento de la tensión arterial producida durante el ejercicio (109). Así, este aumento producido, entre otros, por la actividad vasoconstrictora del SNA simpático, es seguido de una vasodilatación a la finalización del ejercicio, a medida que se va retirando la actividad simpática, provocando el descenso en la tensión y la rigidez arterial. Esto, ligado a que una mayor intensidad está asociada con una retirada más lenta de la actividad del SNA simpático tras el ejercicio (137), explicaría que en los estudios incluidos en el metaanálisis de Saz-Lara se haya encontrado esta

respuesta más tarde que en los estudios incluidos en nuestro metaanálisis. De esta manera, el ejercicio de mayor intensidad conllevaría una retirada de la actividad del SNA simpático más lenta que el ejercicio asociado a una CLD y, por lo tanto, la disminución en la tensión arterial y la rigidez arterial se produciría más tarde en este tipo de ejercicio que en las CLD.

5.3.1. Fortalezas y limitaciones.

Tanto la tesis en general, como los dos estudios que incluye en particular, presentan una serie de fortalezas y limitaciones que deben ser señaladas.

Respecto a las fortalezas de la tesis en general, cabe destacar que este trabajo se centra en una modalidad deportiva, como son las CLD, que se encuentra en pleno crecimiento y auge de participación. Aunque el interés científico sobre esta modalidad no cesa de crecer, todavía es necesario ampliar y actualizar el conocimiento científico, que cada vez está más avanzado. En este sentido, el estudio del comportamiento del SNA en deportistas representa un campo de estudio que a día de hoy sigue manteniendo un interés creciente puesto que todavía no se conoce en profundidad. Por ello, las evidencias en este campo presentan un gran valor, puesto que ayudan a seguir construyendo y profundizando en este ámbito de conocimiento. Además, las respuestas vasculares también constituyen un objeto de estudio que en los últimos años está adquiriendo gran importancia, como muestran los distintos posicionamientos científicos y documentos de consenso de las grandes sociedades médicas tanto europeas como norteamericanas (92, 95, 97, 138, 139).

Por otro lado, el estudio de la VFC, la tensión arterial, y la rigidez arterial de manera integrada ofrece una perspectiva novedosa en el ámbito de las ciencias de la salud y del deporte aplicado a las CLD. Esta visión conjunta aporta una mayor perspectiva al estudio de la actividad del SNA al integrar la VFC con las variables vasculares. Además, el estudio integrado de estas tres variables de manera específica en las CLD ofrece una mayor profundidad y especialización en este ámbito aplicado de conocimiento.

En cuanto a las fortalezas de los estudios individuales desarrollados en esta tesis, se indican a continuación, las que se consideran más importantes para cada uno de los mismos.

Respecto a la revisión con metaanálisis, hay que destacar que hasta ahora ningún trabajo previo había recopilado en un solo documento toda la información existente hasta la fecha sobre VFC, tensión arterial, y rigidez arterial en CLD. Además, gracias al metaanálisis realizado se ofrece un análisis cuantitativo de la magnitud de los efectos, así como de la influencia de las características de la carrera (distancia, terreno y altitud) sobre las variables analizadas. El metaanálisis aporta más claridad y mayor evidencia sobre el conocimiento científico vigente hasta ahora, puesto que existían ciertas dudas y resultados aparentemente contradictorios en los resultados de los estudios realizados hasta la fecha. En este sentido, la respuesta aguda de la rigidez arterial a las CLD era una de las variables que suscitaban dudas entre la comunidad médica y científica. De esta manera, gracias al metaanálisis realizado se ha podido dar una respuesta objetiva y despejar estas dudas con la evidencia existente, demostrando que la rigidez arterial disminuye tras la realización de una CLD, considerándose este un efecto vascular positivo.

Respecto al estudio experimental realizado, hay que destacar como una de sus principales fortalezas que se trata de uno de los pocos estudios en este campo que ofrecen un registro continuo de la VFC durante toda una ultramaratón de montaña. Además, esto nos ha permitido estudiar las relaciones existentes entre el comportamiento del SNA y el rendimiento en la carrera, lo cual aporta una perspectiva poco estudiada hasta la fecha.

Igualmente, también es necesario señalar las limitaciones del global de esta tesis y de los estudios que incluye. Por un lado, cabe destacar la baja muestra de mujeres en los estudios incluidos en el artículo de revisión, y la ausencia de las mismas en el estudio experimental desarrollado. Si bien es cierto que el porcentaje de participación de mujeres en este tipo de carreras actualmente es menor que el de hombres, también hay que señalar que en los últimos años la participación femenina está creciendo más rápidamente que la masculina, de manera que se está reduciendo progresivamente la brecha de participación entre ambos sexos (6). Así pues, un aspecto a mejorar,

y que debe servir como guía para futuras investigaciones, es la inclusión de un mayor número de mujeres, e incluso la realización de investigaciones que evalúen específicamente las posibles diferencias entre sexos en cuanto a los efectos de las CLD sobre el SNA, la tensión y la rigidez arterial.

Por otro lado, en cuanto a limitaciones específicas de los estudios realizados, se señalan a continuación las que se consideran más significativas. Respecto a la revisión, hay que destacar una gran heterogeneidad entre las CLD incluidas respecto a distancia, tipo de terreno, y altitud, entre otros. Para intentar salvar esta limitación se han llevado a cabo los análisis de moderadores en los que estas características se han analizado como covariables de las variables principales estudiadas (índices de VFC, tensión arterial y cfVOP). Siguiendo las recomendaciones Cochrane (131), estos análisis se llevaron a cabo únicamente en aquellas variables reportadas en más de 10 estudios, por lo que sólo se pudo estudiar en la FC, tensión arterial sistólica, y tensión arterial diastólica. Esto supone una importante limitación, puesto que no se ha podido analizar bajo esta perspectiva ninguno de los índices en el dominio del tiempo ni en el dominio de la frecuencia de la VFC, ni la cfVOP para evaluar la rigidez arterial.

Otra limitación importante, en este caso en el estudio experimental realizado, es el bajo número de sujetos de los que se consiguieron datos útiles para el análisis, y sobre todo la pérdida de prácticamente la totalidad de los datos de la carrera de 100 km. En este caso, la mayor parte de pérdidas fueron debidas a causas que no es posible controlar (abandonos), pero en el futuro se deberá tener en cuenta esta alta tasa de abandono para poder obtener un número suficiente de datos, por ejemplo, tratando de reclutar inicialmente a un número mayor de sujetos. Esto deja la puerta abierta a futuras investigaciones, en las que se pueda obtener resultados de una muestra mayor.

Por último, no se puede dejar de señalar la naturaleza cuasi experimental y no controlada de los estudios incluidos en esta tesis, tanto en la revisión, como en el estudio experimental realizado. Con la evidencia descrita en esta tesis se han podido definir y acotar una serie de respuestas

fisiológicas y relaciones entre las mismas, pero sería deseable en un futuro contar con un mayor número de estudios controlados y aleatorizados, que ofrecieran una mayor precisión en la evidencia descrita. En cualquier caso, se espera que los datos ofrecidos sirvan como base para el diseño de futuras investigaciones experimentales que ayuden, por un lado, a corroborarlos, y por otro, a definir con precisión las causas de las respuestas observadas.

6. CONCLUSIONES.



A nivel global, los resultados de los estudios llevados a cabo en esta Tesis Doctoral confirman la hipótesis inicial y se ha demostrado que las CLD inducen respuestas agudas sobre la actividad del SNA, siendo éstas observables en la VFC, la tensión arterial, y la rigidez arterial. Además, tanto las características de la carrera como la intensidad a la que se corre influyen en estos cambios.

A nivel particular, se detallan a continuación las conclusiones específicas de cada uno de los estudios de esta tesis:

ESTUDIO DE REVISIÓN

1. Correr una CLD induce un cambio en el equilibrio simpático-vagal hacia el predominio simpático y la reducción del tono vagal, junto con un descenso de la tensión arterial y una reducción de la rigidez arterial.
2. Las características de la carrera influyen en la magnitud de estos cambios. La distancia total y la máxima altitud alcanzada durante la carrera se relacionan inversamente con la magnitud de los cambios y, en cuanto al tipo de terreno, las carreras sobre terreno asfaltado o cimentado inducen cambios mayores que las de trail. Los resultados sugieren que la intensidad puede ser la variable que más influye en la magnitud de los efectos, tanto sobre el SNA, como sobre la tensión arterial y la rigidez arterial.

ESTUDIO EXPERIMENTAL

1. La actividad del SNA, evaluada mediante la monitorización de la VFC antes, durante, y después de una ultramaratón de montaña puede estar ligada a la intensidad fisiológica y al ritmo de carrera desarrollado durante la misma.

2. Los resultados sugieren que una mayor actividad simpática previa a la carrera puede significar una menor velocidad de carrera posterior, mientras que una mayor actividad simpática en la segunda mitad de la carrera puede significar una mayor capacidad de correr a más intensidad durante ese segmento. Además, cuanto mayor es la velocidad a la que se corre la carrera, mayor es la diferencia entre la actividad simpática antes y después de la carrera.

7. PRINCIPALES APORTACIONES DE LA TESIS DOCTORAL.



- Con la revisión sistemática con metaanálisis se ha aportado una recopilación de la evidencia existente hasta la fecha con respecto a los efectos agudos de las CLD sobre la VFC, la tensión arterial, y la rigidez arterial, ofreciendo, además, una estimación cuantitativa del tamaño de los efectos respecto a los valores basales de la persona que la corre. Además, se han identificado las características metodológicas, de la carrera, y relativas a la propia persona que pueden influir en la magnitud de estos efectos.
- Con el estudio experimental se ha mostrado que la monitorización de la VFC antes, durante, y después de una ultramaratón de montaña nos ofrece información sobre el comportamiento del SNA que, además, puede estar relacionada con el rendimiento en la carrera.

8. BIBLIOGRAFÍA.



1. Martin-Francés L, Martinon-Torres M, Gracia-Téllez A, Bermúdez de Castro JM. Evidence of stress fracture in a Homo antecessor metatarsal from Gran Dolina Site (Atapuerca, Spain). *International Journal of Osteoarchaeology*. 2015;25(4):564-73.
2. Bramble DM, Lieberman DE. Endurance running and the evolution of Homo. *nature*. 2004;432(7015):345-52.
3. Lieberman DE, Bramble DM, Raichlen DA, Shea JJ. Brains, brawn, and the evolution of human endurance running capabilities. *The first humans—origin and early evolution of the genus Homo*: Springer; 2009. p. 77-92.
4. Lieberman DE, Bramble DM. The evolution of marathon running. *Sports Medicine*. 2007;37(4):288-90.
5. Lucas JA. A History of the Marathon Race—490 BC to 1975. *Journal of Sport History*. 1976;3(2):120-38.
6. Scheer V. Participation trends of ultra endurance events. *Sports medicine and arthroscopy review*. 2019;27(1):3-7.
7. Grogan R. Run, Pheidippides, Run! The story of the Battle of Marathon. *British journal of sports medicine*. 1981;15(3):186.
8. Scheerder J, Breedveld K, Borgers J. Who Is Doing a Run with the Running Boom? In: Scheerder J, Breedveld K, Borgers J, editors. *Running across Europe: The Rise and Size of One of the Largest Sport Markets*. London: Palgrave Macmillan UK; 2015. p. 1-27.
9. Allen EJ, Dechow PM, Pope DG, Wu G. Reference-dependent preferences: Evidence from marathon runners. *Management Science*. 2017;63(6):1657-72.
10. Athletics W. World Athletics | Our sport: @WorldAthletics; 2021 [Available from: <https://worldathletics.org/our-sport>].
11. Llopis-Goig R, Vilanova A. Spain. In: Scheerder J, Breedveld K, Borgers J, editors. *Running across Europe: The Rise and Size of One of the Largest Sport Markets*. London: Palgrave Macmillan UK; 2015. p. 225-40.

12. Scheer V, Basset P, Giovanelli N, Vernillo G, Millet GP, Costa RJ. Defining off-road running: a position statement from the Ultra Sports Science Foundation. *International journal of sports medicine*. 2020;41(05):275-84.
13. Millet GP, Millet GY. Ultramarathon is an outstanding model for the study of adaptive responses to extreme load and stress. *BMC Med*. 2012;10:77.
14. Hoffman MD. State of the Science on Ultramarathon Running After a Half Century: A Systematic Analysis and Commentary. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2020;1(aop):1-5.
15. Gómez-Molina J, Ogueta-Alday A, Camara J, Stickley C, Rodríguez-Marroyo JA, García-López J. Predictive variables of half-marathon performance for male runners. *Journal of sports science & medicine*. 2017;16(2):187.
16. Knechtle B, Nikolaidis PT, Zingg MA, Rosemann T, Rüst CA. Half-marathoners are younger and slower than marathoners. *Springerplus*. 2016;5(1):1-16.
17. Ogueta-Alday A, Morante JC, Gómez-Molina J, García-López J. Similarities and differences among half-marathon runners according to their performance level. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191688.
18. Statisticians AoRR. ARRS 2017 [Available from: <https://arrs.run/MaraList.htm>].
19. Leyk D, Erley O, Gorges W, Ridder D, Rütther T, Wunderlich M, et al. Performance, training and lifestyle parameters of marathon runners aged 20–80 years: results of the PACE-study. *International Journal of Sports Medicine*. 2009;30(05):360-5.
20. Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running. *Front Physiol*. 2018;9:634.
21. Zavorsky GS, Tomko KA, Smoliga JM. Declines in marathon performance: Sex differences in elite and recreational athletes. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172121.
22. Association ITR. Descubrir el trail -ITRA: ITRA; 2021 [Available from: <https://itra.run/>].
23. Federation IS. International Skyrunning Federation: International Skyrunning Federation; 2021 [Available from: <https://www.skyrunning.com/about-skyrunning/>].

24. Association FR. <https://www.fellrunner.org.uk/>: Fell Runner Association; [
25. Regwan S, Hulten EA, Martinho S, Slim J, Villines TC, Mitchell J, et al. Marathon running as a cause of troponin elevation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of interventional cardiology*. 2010;23(5):443-50.
26. 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. *British journal of sports medicine*. 2020;54(24):1451-62.
27. Knechtle B. Ultramarathon runners: nature or nurture? *International journal of sports physiology and performance*. 2012;7(4):310-2.
28. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circulation research*. 2019;124(5):799-815.
29. Eijssvogels TM, Thompson PD, Franklin BA. The “extreme exercise hypothesis”: recent findings and cardiovascular health implications. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2018;20(10):1-11.
30. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *European heart journal*. 2012;33(8):998-1006.
31. Möhlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Bröcker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, et al. Running: the risk of coronary events: prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *European heart journal*. 2008;29(15):1903-10.
32. Schnohr P, O’Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen GB. Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(5):411-9.
33. Franklin BA, Thompson PD, Al-Zaiti SS, Albert CM, Hivert M-F, Levine BD, et al. Exercise-related acute cardiovascular events and potential deleterious adaptations following long-term exercise training: placing the risks into perspective—an update: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(13):e705-e36.

34. Eijssvogels TM, Molossi S, Lee D-c, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(3):316-29.
35. Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *European heart journal*. 2015;36(23):1445-53.
36. Schmermund A, Möhlenkamp S, Berenbein S, Pump H, Moebus S, Roggenbuck U, et al. Population-based assessment of subclinical coronary atherosclerosis using electron-beam computed tomography. *Atherosclerosis*. 2006;185(1):177-82.
37. Schmermund A, Voigtländer T, Nowak B. *The risk of marathon runners—live it up, run fast, die young?* : Oxford University Press; 2008.
38. Lee D-c, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(5):472-81.
39. Garatachea N, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Emanuele E, et al., editors. *Elite athletes live longer than the general population: a meta-analysis*. Mayo Clinic Proceedings; 2014: Elsevier.
40. Clarke PM, Walter SJ, Hayen A, Mallon WJ, Heijmans J, Studdert DM. Survival of the fittest: retrospective cohort study of the longevity of Olympic medallists in the modern era. *Bmj*. 2012;345.
41. Christopher HG. Chapter 27 - Basics of autonomic nervous system function. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;160:407-18.
42. Ziemssen T, Siepmann T. The Investigation of the Cardiovascular and Sudomotor Autonomic Nervous System—A Review. *Frontiers in Neurology*. 2019;10(53).
43. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, Plews D, Froelicher V. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of using mHealth Technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(3):193-8.

44. White DW, Raven PB. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *The Journal of physiology*. 2014;592(12):2491-500.
45. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996;17(3):354-81.
46. Tarvainen P, Lipponen D, Juha-Pekka, Ranta-aho PO, editors. *Kubios HRV (ver . 3 . 1) USER@ S GUIDE HRV Standard HRV Premium February 27 , 2018* Mika2018.
47. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5.
48. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical and biological engineering and computing*. 2006;44(12):1031-51.
49. Borresen J, Lambert MI. Autonomic control of heart rate during and after exercise. *Sports medicine*. 2008;38(8):633-46.
50. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(9):1341-53.
51. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front Psychol*. 2017;8:213.
52. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*. 2014;5(1040).
53. Billman G. Heart Rate Variability – A Historical Perspective. *Frontiers in Physiology*. 2011;2(86).
54. Makivic B, Bauer P. Heart rate variability analysis in sport. *Sports Medicine*. 2017;6:326-31.
55. Barbosa MP, da Silva NT, de Azevedo FM, Pastre CM, Vanderlei LC. Comparison of Polar(R) RS800G3 heart rate monitor with Polar(R) S810i and electrocardiogram to obtain the

series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(2):112-7.

56. Buchheit M. Monitoring training status with HR measures: do all roads lead to Rome? *Frontiers in Physiology*. 2014;5(73).

57. Gamelin F-X, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006;38:887-93.

58. Hernando D, Garatachea N, Almeida R, Casajus JA, Bailon R. Validation of Heart Rate Monitor Polar RS800 for Heart Rate Variability Analysis During Exercise. *J Strength Cond Res*. 2018;32(3):716-25.

59. Mejía-Mejía E, May JM, Torres R, Kyriacou PA. Pulse rate variability in cardiovascular health: A review on its applications and relationship with heart rate variability. *Physiological Measurement*. 2020;41(7):07TR1.

60. Natarajan A, Pantelopoulos A, Emir-Farinas H, Natarajan P. Heart rate variability with photoplethysmography in 8 million individuals: a cross-sectional study. *The Lancet Digital Health*. 2020;2(12):e650-e7.

61. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(20):1909-17.

62. Fuller D, Colwell E, Low J, Orychock K, Tobin MA, Simango B, et al. Reliability and validity of commercially available wearable devices for measuring steps, energy expenditure, and heart rate: Systematic review. *JMIR mHealth and uHealth*. 2020;8(9):e18694.

63. Shaffer F, Meehan ZM, Zerr CL. A Critical Review of Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Norms Research. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14.

64. Peltola M. Role of editing of RR intervals in the analysis of heart rate variability. *Frontiers in physiology*. 2012;3:148.

65. Quintana DS, Heathers JA. Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Frontiers in psychology*. 2014;5:805.

66. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(11):1407-17.
67. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, Froelicher V, Plews D. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of Using mHealth technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part Two: Prognosis and Training. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(4):247-55.
68. Plews DJ, Laursen PB, Stanley J, Kilding AE, Buchheit M. Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. *Sports Med*. 2013;43(9):773-81.
69. Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Wirtz PH, Zimmermann-Viehoff F, Thomas A, et al. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *European journal of applied physiology*. 2010;109(2):201-11.
70. Hynynen E, Uusitalo A, Kontinen N, Rusko H. Heart rate variability during night sleep and after awakening in overtrained athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006;38(2):313.
71. Bosquet L, Papelier Y, Leger L, Legros P. Night heart rate variability during overtraining in male endurance athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 2003;43(4):506-12.
72. Hedelin R, Wiklund U, Bjerle P, Henriksson-Larsén K. Cardiac autonomic imbalance in an overtrained athlete. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000;32(9):1531-3.
73. Bellenger CR, Fuller JT, Thomson RL, Davison K, Robertson EY, Buckley JD. Monitoring Athletic Training Status Through Autonomic Heart Rate Regulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2016;46(10):1461-86.
74. Michael S, Graham KS, Davis GM. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals—A Review. *Frontiers in Physiology*. 2017;8(301).

75. Hernando D, Hernando A, Casajus JA, Laguna P, Garatachea N, Bailon R. Methodological framework for heart rate variability analysis during exercise: application to running and cycling stress testing. *Med Biol Eng Comput.* 2018;56(5):781-94.
76. Garcia-Tabar I, Sánchez-Medina L, Aramendi JF, Ruesta M, Ibañez J, Gorostiaga EM. Heart rate variability thresholds predict lactate thresholds in professional world-class road cyclists. *J Exerc Physiol Online.* 2013;16:38-50.
77. Karapetian G, Engels H, Gretebeck R. Use of heart rate variability to estimate LT and VT. *International journal of sports medicine.* 2008;29(08):652-7.
78. Bailon R, Laouini G, Grao C, Orini M, Laguna P, Meste O. The integral pulse frequency modulation model with time-varying threshold: application to heart rate variability analysis during exercise stress testing. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011;58(3):642-52.
79. Bailón R, Serrano P, Laguna P. Influence of time-varying mean heart rate in coronary artery disease diagnostic performance of heart rate variability indices from exercise stress testing. *Journal of electrocardiology.* 2011;44(4):445-52.
80. Bailón R, Mainardi L, Orini M, Sörnmo L, Laguna P. Analysis of heart rate variability during exercise stress testing using respiratory information. *Biomedical Signal Processing and Control.* 2010;5(4):299-310.
81. Davies C, Thompson M. Aerobic performance of female marathon and male ultramarathon athletes. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology.* 1979;41(4):233-45.
82. Franco V, Callaway C, Salcido D, McEntire S, Roth R, Hostler D. Characterization of electrocardiogram changes throughout a marathon. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(8):1725-35.
83. Sztajzel J, Atchou G, Adamec R, Bayes de Luna A. Effects of extreme endurance running on cardiac autonomic nervous modulation in healthy trained subjects. *Am J Cardiol.* 2006;97(2):276-8.
84. Clemente-Suárez VJ. Psychophysiological response and energy balance during a 14-h ultraendurance mountain running event. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* 2015;40(3):269-73.

85. Ramos-Campo DJ, Avila-Gandia V, Alacid F, Soto-Mendez F, Alcaraz PE, Lopez-Roman FJ, et al. Muscle damage, physiological changes, and energy balance in ultra-endurance mountain-event athletes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(8):872-8.
86. Rundfeldt LC, Maggioni MA, Coker RH, Gunga HC, Riveros-Rivera A, Schalt A, et al. Cardiac Autonomic Modulations and Psychological Correlates in the Yukon Arctic Ultra: The Longest and the Coldest Ultramarathon. *Front Physiol*. 2018;9:35.
87. Vernillo G, Giandolini M, Edwards WB, Morin J-B, Samozino P, Horvais N, et al. Biomechanics and physiology of uphill and downhill running. *Sports Medicine*. 2017;47(4):615-29.
88. Bärtsch P, Saltin B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18 Suppl 1:1-10.
89. Yamamoto Y, Hoshikawa Y, Miyashita M. Effects of acute exposure to simulated altitude on heart rate variability during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1996;81(3):1223-9.
90. Fazackerley LA, Fell JW, Kitic CM. The effect of an ultra-endurance running race on heart rate variability. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(9):2001-9.
91. Barral J-P, Croibier A. *Visceral Vascular Manipulations E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2011.
92. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27(21):2588-605.
93. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart*. 2006;92(11):1544-50.
94. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(4):554-66.
95. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3).

96. Estadella C, Vázquez S, Oliveras A. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión y riesgo vascular*. 2010;27(5):203-10.
97. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity. *Journal of hypertension*. 2012;30(3).
98. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34(28).
99. Ameijeiras ÁH, Paz JEL, Gómez CC. Medida no invasiva de la presión arterial central mediante tonometría por aplanamiento. *Análisis de la onda de pulso*. *Galicia Clínica*. 2012;73(4):161-8.
100. Salvi P. Pulse Wave Velocity and Arterial Stiffness Assessment. *Pulse Waves: How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 19-68.
101. Lortz J, Halfmann L, Burghardt A, Steinmetz M, Radecke T, Jánosi RA, et al. Rapid and automated risk stratification by determination of the aortic stiffness in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. *PloS one*. 2019;14(5):e0216538.
102. Collaboration RVfAS. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European heart journal*. 2010;31(19):2338-50.
103. Churchill TW. The Impact of Exercise and Athletic Training on Vascular Structure and Function. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2020;22(12):1-11.
104. Saz-Lara A, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Notario-Pacheco B, Ruiz-Grao MC, Martínez-Vizcaíno V. The Acute Effect of Exercise on Arterial Stiffness in Healthy Subjects: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2):291.
105. Mutter AF, Cooke AB, Saleh O, Gomez YH, Daskalopoulou SS. A systematic review on the effect of acute aerobic exercise on arterial stiffness reveals a differential response in the

upper and lower arterial segments. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2017;40(2).

106. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Mathers JC. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2014;9(10):e110034.

107. Li Y, Hanssen H, Cordes M, Rossmeissl A, Endes S, Schmidt-Trucksäss A. Aerobic, resistance and combined exercise training on arterial stiffness in normotensive and hypertensive adults: a review. *European journal of sport science*. 2015;15(5):443-57.

108. Pierce DR, Doma K, Leicht AS. Acute Effects of Exercise Mode on Arterial Stiffness and Wave Reflection in Healthy Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*. 2018;9(73).

109. Hamer M, Taylor A, Steptoe A. The effect of acute aerobic exercise on stress related blood pressure responses: a systematic review and meta-analysis. *Biological psychology*. 2006;71(2):183-90.

110. Spronck B, Heusinkveld MH, Vanmolkot FH, Op't Roodt J, Hermeling E, Delhaas T, et al. Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications. *Journal of hypertension*. 2015;33(2):330-8.

111. Silver FH, Snowhill PB, Foran DJ. Mechanical behavior of vessel wall: a comparative study of aorta, vena cava, and carotid artery. *Annals of biomedical engineering*. 2003;31(7):793-803.

112. Campbell R, Fisher J, Sharman J, McDonnell B, Frenneaux M. Contribution of nitric oxide to the blood pressure and arterial responses to exercise in humans. *Journal of human hypertension*. 2011;25(4):262-70.

113. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation*. 2005;112(14):2193-200.

114. Miyachi M. Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2013;47(6):393-6.

115. García-Mateo P, García-de-Alcaraz A, Rodríguez-Peréz MA, Alcaraz-Ibáñez M. Effects of resistance training on arterial stiffness in healthy people: A systematic review. *Journal of Sports Science & Medicine*. 2020;19(3):444.
116. Heffernan KS, Jae SY, Edwards DG, Kelly EE, Fernhall B. Arterial stiffness following repeated Valsalva maneuvers and resistance exercise in young men. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2007;32(2):257-64.
117. Burr JF, Phillips AA, Drury TC, Ivey AC, Warburton DE. Temporal response of arterial stiffness to ultra-marathon. *International journal of sports medicine*. 2014;35(08):658-63.
118. Deiseroth A, Nussbaumer M, Drexel V, Hertel G, Schmidt-Trucksass A, Vlachopoulos C, et al. Influence of body composition and physical fitness on arterial stiffness after marathon running. *Scand J Med Sci Sports*. 2018;28(12):2651-8.
119. King TJ, Coates AM, Tremblay JC, Slysz JT, Petrick HL, Pignanelli C, et al. Vascular Function Is Differentially Altered by Distance following Prolonged Running. *Medicine and science in sports and exercise*. 2020.
120. Vlachopoulos C, Kardara D, Anastasakis A, Baou K, Terentes-Printzios D, Tousoulis D, et al. Arterial stiffness and wave reflections in marathon runners. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):974-9.
121. Burr JF, Bredin SS, Phillips A, Foulds H, Cote A, Charlesworth S, et al. Systemic arterial compliance following ultra-marathon. *International journal of sports medicine*. 2012;33(03):224-9.
122. Bonsignore A, Bredin SS, Wollmann H, Morrison B, Jeklin A, Buschmann L, et al. The influence of race length on arterial compliance following an ultra-endurance marathon. *European journal of sport science*. 2017;17(4):441-6.
123. Heffernan KS, Collier SR, Kelly EE, Jae SY, Fernhall B. Arterial stiffness and baroreflex sensitivity following bouts of aerobic and resistance exercise. *International journal of sports medicine*. 2007;28(3).

124. Swierblewska E, Hering D, Kara T, Kunicka K, Kruszewski P, Bieniaszewski L, et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *Journal of hypertension*. 2010;28(5):979-84.
125. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, Hamman RF, et al. Reduced heart rate variability is associated with increased arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes care*. 2013;36(8):2351-8.
126. Sonesson B, Vernersson E, Hansen F, Länne T. Influence of sympathetic stimulation on the mechanical properties of the aorta in humans. *Acta physiologica scandinavica*. 1997;159(2):139-45.
127. Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, Levin NW, Kotanko P, Kiser M, et al. Relationship between heart rate variability and pulse wave velocity and their association with patient outcomes in chronic kidney disease. *Clinical nephrology*. 2014;81(1):9.
128. Mäki-Petäjä KM, Barrett SM, Evans SV, Cheriyan J, McEniery CM, Wilkinson IB. The role of the autonomic nervous system in the regulation of aortic stiffness. *Hypertension*. 2016;68(5):1290-7.
129. Lim J, Pearman ME, Park W, Alkatan M, Machin DR, Tanaka H. Impact of blood pressure perturbations on arterial stiffness. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2015;309(12):R1540-R5.
130. Fu Q, Levine BD. Exercise and the autonomic nervous system. *Handbook of clinical neurology*. 2013;117:147-60.
131. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2019.
132. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264-9.
133. NIHR. PROSPERO:International prospective register of systematic reviews: National Institute for Health Research 2021 [Available from: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=192488].

134. Association GAotWM. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14-8.
135. Kerhervé HA, Millet GY, Solomon C. The Dynamics of Speed Selection and Psycho-Physiological Load during a Mountain Ultramarathon. *PLoS One*. 102015.
136. Phillips AA, Cote AT, Foulds HJ, Charlesworth S, Bredin SS, Burr JF, et al. A segmental evaluation of arterial stiffness before and after prolonged strenuous exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(4):690-6.
137. Stanley J, Peake JM, Buchheit M. Cardiac parasympathetic reactivation following exercise: implications for training prescription. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2013;43(12).
138. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104.
139. G M, R F, K N, J R, A Z, M B, et al. ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34(28).

9. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.



9.1. Tablas

- **Tabla 1:** Resumen de las variables más comunes de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y su interpretación fisiológica más aceptada.
- **Tabla 2:** valores de referencia de variabilidad de frecuencia cardíaca de una población normal.
- **Tabla 3:** valores de referencia de cfVOP establecidos por la Red Europea para la Investigación No invasiva de las Grandes Arterias, en función de la edad y el nivel de tensión arterial de la persona

9.2. Figuras

- **Figura 1:** Número de registros por tiempo de finalización en la maratón.
- **Figura 2:** Número de maratones celebradas y de personas que han cruzado la línea de meta (*finishers*) en el mundo, desde el año 1970 hasta el año 2016.
- **Figura 3:** Número de participantes por sexo y franja de edad en un estudio demográfico donde se analizaron 108 maratones realizados en Alemania.
- **Figura 4:** Número de personas por sexo que han participado en una ultramaratón desde el año 2000 hasta el año 2017.
- **Figura 5:** Hipótesis del ejercicio extremo y su relación con el riesgo cardiovascular.
- **Figura 6:** Esquema simplificado de alguno de los efectos de la actividad del sistema nervioso autónomo parasimpático y simpático
- **Figura 7:** Electrofisiología del corazón.
 - (A) Identificación de las ondas electrocardiográficas producidas por las distintas células especializadas del corazón.
 - (B) Ejemplo de la variabilidad de tiempo entre ondas R sucesivas en un electrocardiograma.

- **Figura 8:** Ejemplo de registro de frecuencia cardiaca con descomposición de la onda electrocardiográfica mediante métodos en el dominio de la frecuencia en las bandas de muy baja, baja y alta frecuencia.
- **Figura 9:** Ejemplo de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca a través de un diagrama de Poincaré.
- **Figura 10:** Comparativa entre la señal captada por la fotopletismografía (FPG), con detección de los intervalos de pulso a pulso, y el electrocardiograma (ECG), con detección de los intervalos R-R.
- **Figura 11:** Representación gráfica de la onda de pulso combinada en la aorta, sobre un caso de una arteria más elástica, o una arteria más rígida.
- **Figura 12:** Representación esquemática del análisis de la onda de pulso mediante tonometría por aplanamiento.
- **Figura 13:** Medición de la velocidad de la onda de pulso mediante tonometría.
 - (A) Dispositivo con dos tonómetros.
 - (B) Dispositivo con un tonómetro y electrocardiograma.
- **Figura 14:** Comparación entre medición de la velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo mediante oscilometría para evaluar la rigidez arterial periférica, y la medición de la velocidad de la onda de pulso carótida-femoral para evaluar la rigidez arterial central.

AGRADECIMIENTOS.



Desde que me inicié en los estudios de doctorado, y a lo largo de este camino que llevo recorriendo los últimos años de mi vida, he tenido la suerte de conocer, trabajar y colaborar con muchas personas. Todas ellas, en mayor o menor medida, me han enseñado, guiado, comprendido, mostrado su generosidad y buen hacer y, en definitiva, me han ayudado a vivir y aprovechar esta etapa de la mejor manera posible, tanto en el plano académico como en el personal. Por ello, me gustaría aprovechar este apartado para dedicar unas palabras a algunas de estas personas importantes. Aunque inevitablemente tengo que dejar sin mencionar a muchas que también han contribuido a que hoy pueda estar escribiendo estas líneas, pueden tener por seguro que las tengo en cuenta, e igualmente tienen un hueco en mi cabeza y en mi corazón. Así pues, no estarán todas las personas que son, pero sí serán todas las que están.

En primer lugar, mi más sincero reconocimiento y agradecimiento, tanto a nivel académico como personal, no puede ir a otras personas más que a mis directores de tesis, la Dra. Nuria Garatachea y el Dr. Germán Vicente-Rodríguez. A lo largo de todo el período que hemos estado juntos en este camino hemos tenido que lidiar con cambios de proyectos, oposiciones y hasta cambios de trabajo, y aun así hemos conseguido mantener el equipo unido y sacar este proyecto adelante. **Nuria**, sin dejar de lado tu cercanía y generosidad, si tuviera que destacar lo más importante que me llevo y he aprendido de ti es tu fiabilidad, rigurosidad y buen hacer. La calidad de tus trabajos habla por sí sola, y esa misma calidad la trasladas a todas tus actuaciones. Todas las aportaciones técnicas, científicas, de redacción o de cualquier otra índole han aportado un valor incalculable a esta Tesis Doctoral. Sin tu empeño y confianza, este proyecto no hubiera salido adelante.

Germán, a pesar de dirigir la Facultad, con todo lo que ello conlleva, y estar involucrado en varios proyectos más, has tenido la generosidad de regalarme tu tiempo y tu confianza. Tus aportaciones siempre han sido precisas y certeras, y tu visión estratégica también es la que me ha ayudado a terminar de manera exitosa este proyecto. Lo que más me llama la atención y con lo que me quedo de ti es tu enorme calidad humana. Sobre tu calidad científica y profesional no puedo añadir nada que no diga ya por sí solo tu posición destacada en todos los ámbitos en los

que estás involucrado. No es casualidad que tanto Nuria como tú consigáis estar continuamente entre los mejores investigadores de los rankings internacionales. Y tampoco me cabe ninguna duda de que en los próximos años sólo vais a ir a mejor.

También quiero nombrar de manera especial al Dr. Isaac López. **Isaac**, tú fuiste la persona con la que trabajé de manera más cercana en el estudio experimental de principio a fin, desde la recogida de datos hasta la publicación del artículo. Me has enseñado muchas cosas, pero lo que me llevo de ti es tu capacidad de pensar, organizar y aportar soluciones de una manera pragmática. Tienes la capacidad de hacer fácil lo difícil, y esa es una cualidad que aprecio enormemente. Estaré encantado de que volvamos a trabajar juntos en alguno o varios proyectos. Ya ves que lo estoy dando por hecho.

Igualmente, también tengo que destacar a la Dra. Raquel Bailón y el Dr. David Hernando por todo lo que he aprendido de ellos sobre variabilidad de la frecuencia cardiaca. No sólo he tenido la suerte de poder trabajar con estas dos referencias a nivel mundial, sino que además me han mostrado su cercanía y generosidad, ayudándome y resolviendo cualquier duda a lo largo de este periodo, aun en momentos en los que no estábamos trabajando juntos.

El Dr. Jorge Marín también tiene un hueco destacado en este apartado. Gracias a sus explicaciones y generosidad para ayudarme conseguí ver clara la manera de realizar el metaanálisis y sacarlo adelante.

Tengo que agradecer también a la organización de la *Canfranc-Canfranc*, representada por Álex Varela todas las facilidades que nos dio desde el primer momento para poder realizar el estudio en dicha carrera. Por supuesto, también quiero agradecer a todos los corredores que participaron en el estudio de manera desinteresada, pues sin ellos no podríamos haber hecho nada.

Para finalizar, igual que he reservado el primer puesto de los agradecimientos a las personas más importantes en el plano académico, reservo este último lugar a las personas más importantes en el plano personal. Me gustaría transmitir mi agradecimiento a mi familia, que han estado ahí interesándose desde el primer momento. A pesar de que no les explicaba mucho a nivel técnico,

siempre han mostrado un gran interés sobre lo que era para ellos y, en definitiva, es lo más importante, es decir, cómo lo llevaba yo, como persona. Este agradecimiento es extensivo tanto a la familia de sangre como a la política. Y con esto enlazo y finalizo con la persona más importante para mí, la persona con la que comparto mi vida, mi mujer **Teresa**. No puedo poner nada que no le diga ya personalmente cada día, pero aprovecho este apartado para dejarlo también por escrito. Eres la mejor persona que conozco. Sin tu apoyo, consejos, guía y comprensión no sería la persona que soy ahora y, por supuesto, no podría haber sacado adelante este proyecto, como tantos otros. Te estaré eternamente agradecido, y lo sabes, pero ahora está también puesto aquí por escrito.

GRACIAS.

ANEXOS.



ANEXO I: RESOLUCIÓN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA).



Informe Dictamen Favorable

C.P. - C.I. PI19/010
27 de febrero de 2019

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 27/02/2019, Acta Nº 04/2019 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en especialidades deportivas de larga duración

Investigador Principal: Isaac López Laval, Universidad de Zaragoza

Versión protocolo: v3, 23/02/2019

Versión documento de información y consentimiento: v3, 23/02/2019

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos así como la documentación para solicitar el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

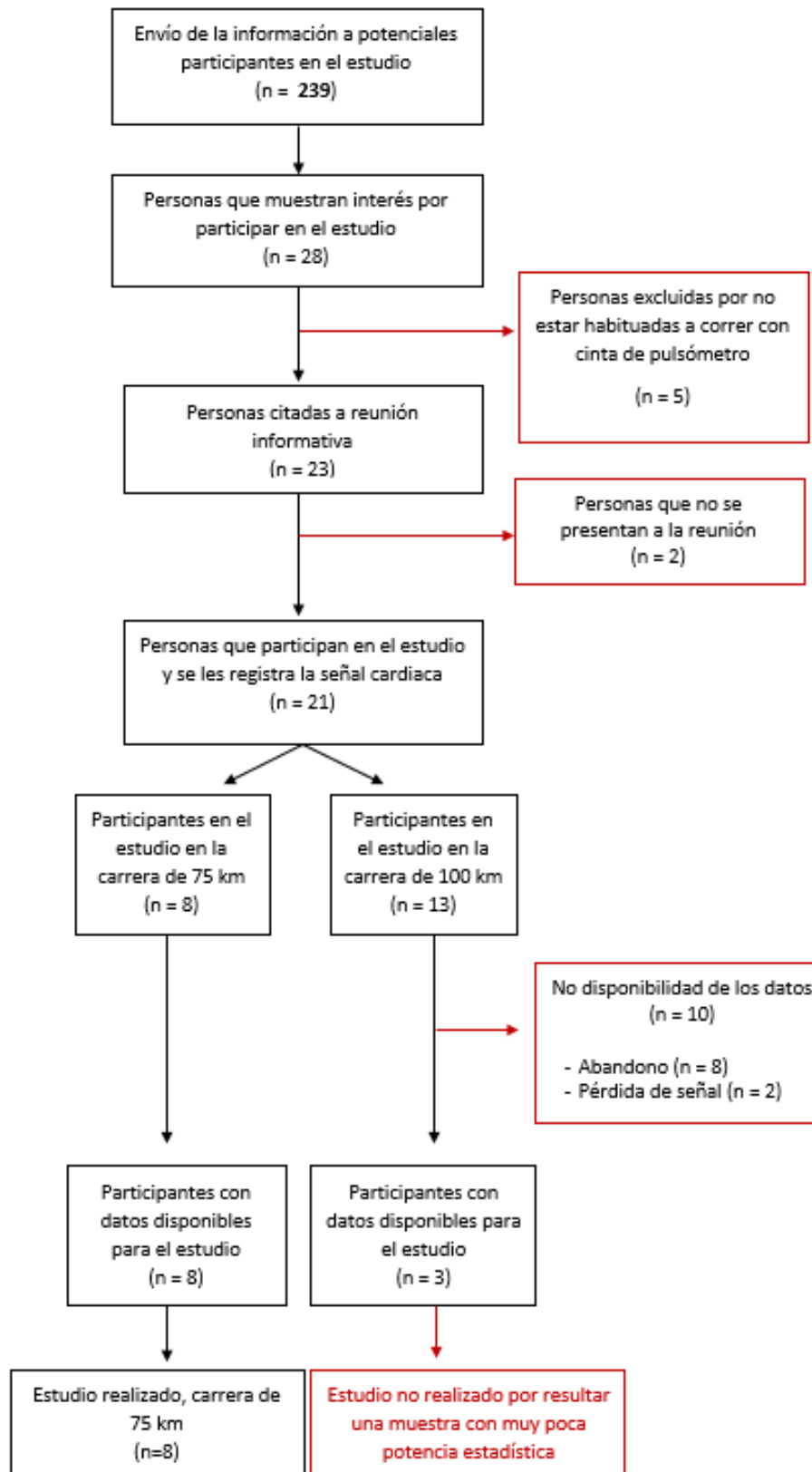
Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2019.03.01
12:56:53 +01'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO II: DIAGRAMA DE FLUJO DE LA SELECCIÓN DE PARTICIPANTES PARA EL ESTUDIO EXPERIMENTAL.



ANEXO III: DOCUMENTOS UTILIZADOS EN LA FASE DE RECLUTAMIENTO Y AGRADECIMIENTO A PARTICIPANTES.

Carta de invitación a participar en el estudio.



GENUD Research Group
Growth, Exercise, Nutrition and Development
Universidad Zaragoza

COLABORACIÓN EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SOBRE DEPORTISTAS

El grupo de investigación de la Universidad de Zaragoza Growth, Exercise, Nutrition & Development (GENUD) solicita la colaboración de corredores/as participantes de la prueba “Canfranc-Canfranc” Ultra 100 Km y Ultra 75 Km, que quieran contribuir con la ciencia para desarrollar un estudio sobre el comportamiento del Sistema Nervioso Autónomo de los deportistas en pruebas de larga duración.

A continuación se detalla en qué consistirá la colaboración; si crees que podría interesarte indícanoslo en el siguiente formulario (te costará menos de 1 minuto rellenarlo), **antes del próximo miércoles 5 de septiembre a las 14:00h** y nos pondremos en contacto contigo en las horas siguientes para concretar y resolver cuantas dudas puedan surgirte.

[**ME INTERESA PARTICIPAR \(FORMULARIO\)**](#)

¿En qué consiste el estudio?

El estudio consistirá en registrar, mediante una banda pulsómetro de alta precisión en el pecho (en adelante la cinta pulsómetro), la Frecuencia Cardíaca de los participantes de las pruebas “Ultra” de la Canfranc Canfranc que colaboren con la investigación (en adelante los corredores), durante toda la carrera. Posteriormente se analizará la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (HRV) registrada durante la carrera, para estudiar el funcionamiento del Sistema Nervioso Autónomo de los corredores en pruebas de larga duración y alta intensidad. Con los datos y conclusiones obtenidos pretendemos mejorar el conocimiento existente en este campo, entre cuyas aplicaciones prácticas se encuentra la posibilidad de poder controlar de una manera más individualizada, segura y eficaz la prescripción y cargas del entrenamiento, así como la recuperación de los deportistas, en base a las adaptaciones individuales.

Si participo en el estudio, ¿qué tendré que hacer?

El equipo de investigación seleccionará a 20 corredores entre quienes hayan mostrado su interés en participar y cumplan con los criterios de la investigación, quienes deberán cumplimentar, preferentemente online, un pequeño cuestionario con sus datos personales y de historial deportivo y de entrenamiento (tiempo estimado de dedicación: 10 minutos). Los investigadores lo enviarán por e-mail en los días previos a la carrera para que pueda cumplimentarlo antes de la misma.

El viernes 7 de septiembre, tendrán que acudir a una de las reuniones explicativas que se

programarán por la tarde, en la zona de entrega de dorsales, con una duración aproximada de 20 minutos. En esta reunión se firmará el consentimiento informado para la participación en el estudio, se entregarán las cintas pulsómetro que deberán llevar en la prueba, y se registrará la señal cardíaca con dichas cintas durante 10 minutos en reposo absoluto (tumbados/as sin hablar). El equipo de investigadores contactará antes con los participantes para acordar a qué reunión acudirán, de manera que coincida, en la medida de las

posibilidades, con el momento que tenían previsto para ir a recoger el dorsal, al objeto de no tener que desplazarse y acudir al lugar expresamente para la misma.

Posteriormente, desde unos minutos antes de la salida de la carrera, y durante todo el tiempo que se prolongue la participación en la misma -hasta la llegada-, se deberá llevar puesta alrededor del pecho la cinta pulsómetro, que registrará de manera continua la Frecuencia Cardíaca, debiendo comprometerse a mantenerla puesta sin quitársela durante toda la carrera.

Finalmente, al llegar a meta, deberán dirigirse al espacio habilitado para la investigación, y permanecer en reposo durante 10 minutos, todavía con la cinta del pulsómetro puesta. Al finalizar este último registro, los investigadores recogerán las cintas para el posterior análisis de los datos grabados en las mismas.

¿Cuáles son los inconvenientes/molestias que me puede producir la participación en el estudio?

De acuerdo con lo explicado anteriormente, la participación en este estudio puede llevar implícitas las siguientes molestias o inconvenientes:

ANTES DE LA CARRERA:

- Tener que acudir a una de las reuniones programadas durante la tarde del viernes 7 de septiembre en la zona de entrega de dorsales, y permanecer allí durante el tiempo de desarrollo de la misma (20 minutos estimado).
- Tener que permanecer durante 10 minutos, tras la reunión, en reposo absoluto con la banda pulsómetro puesta.

→ Para minimizar estos inconvenientes, trataremos que esta parte se desarrolle de la manera más ágil posible, de manera que dure el tiempo mínimo necesario.

DURANTE LA CARRERA:

- Tener que llevar puesta la banda pulsómetro de alta precisión alrededor del pecho durante toda la duración de la carrera, sin posibilidad de quitársela en ningún momento. El modelo de banda es el Polar Team Pro ® que guarda los datos en el propio dispositivo de pecho. Puedes ver cómo son las bandas [AQUÍ](#)

→ Para tratar de evitar este inconveniente, uno de los criterios de selección para el estudio será estar habituados a entrenar y competir con pulsómetro. Es fundamental estar convencido/a de que llevar la cinta no te va a suponer una molestia grave.

AL FINALIZAR LA CARRERA:

- Tener que permanecer durante 10 minutos en reposo con la cinta pulsómetro todavía puesta, una vez cruzada la meta, para el registro de la Frecuencia Cardíaca durante este período de recuperación.

→ Para minimizar esta posible molestia, habilitaremos una zona especialmente acondicionada, cerca de la zona de meta, pero con la tranquilidad suficiente para que pueda relajarse y recuperarse correctamente.

¿Qué obtengo a cambio de mi participación en el estudio?

El objetivo del estudio de investigación es generar conocimiento por lo que, con tu participación, estarás contribuyendo al beneficio social, y al avance concreto de las ciencias de la salud y del deporte, cuyo fin último es poder ofrecer a las personas que practican actividad física y deporte un conocimiento real que permita una práctica más segura, saludable y eficiente.

Las personas que participen no recibirán ninguna compensación económica por su colaboración, pero sí que recibirán un informe personalizado, tanto con los resultados generales como con sus datos individuales obtenidos, de manera que podrá conocer con precisión cuál ha sido el comportamiento de su Sistema Nervioso Autónomo durante la carrera. En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante; en el caso de que esto ocurra te informaremos para que puedas acudir a tu médico habitual.

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni tu nombre, ni tu nº de historia clínica ni ningún dato que te pueda identificar. Se te identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con tu nombre, y nadie ajeno al mismo podrá consultar tu historial.

La participación en el estudio es voluntaria y si decides no hacerlo, esto no afectará de ningún modo a tu participación en la prueba Canfranc-Canfranc o a tu relación con la Organización o el equipo de investigación.

Igualmente, en cualquier momento podrá abandonarse el estudio, revocando el consentimiento que se hubiera otorgado en un primer momento.

[ME INTERESA PARTICIPAR \(FORMULARIO\)](#)

Correo de confirmación de participación en el estudio.



Alberto Calleja-Romero <calleja@unizar.es>

Confirmación participación en el estudio de investigación Canfranc-Canfranc

Alberto Calleja Romero <calleja@unizar.es>
Para: Canfranc-Canfranc <calleja@unizar.es>

5 de septiembre de 2018, 22:42

Buenas tardes,

me pongo en contacto contigo en nombre del equipo de investigadores de la Universidad de Zaragoza que va a desarrollar el estudio sobre el comportamiento del Sistema Nervioso Autónomo en deportistas en pruebas de larga duración que se llevará a cabo en la Ultra Trail Canfranc-Canfranc ([recordatorio: Carta de presentación del estudio](#)).

En primer lugar, queremos agradecer tu interés en colaborar y participar en dicho estudio: **GRACIAS**; sin la implicación de deportistas comprometidos con la Ciencia como tú, no podríamos avanzar en esta rama que tanto nos apasiona, tanto a ti como a nosotros, de las Ciencias de la Salud y del Deporte.

Dicho esto, te comunicamos que, una vez revisados los datos que nos has proporcionado, **has sido seleccionado** para participar en el estudio por el interés mostrado y cumplir con los criterios de inclusión establecidos.

No tenemos ninguna duda, por el tipo de deporte que practicas y por la prueba que vas a correr, de que eres una persona con una determinación, capacidad de sacrificio y compromiso muy por encima de la media, y por esta razón estamos seguros de que tu colaboración con esta investigación se va a desarrollar sin ningún problema. En cualquier caso, te recordamos lo que “necesitamos” de ti para poder llevar a cabo el estudio, de acuerdo con lo que se exponía en la carta de presentación del estudio:

1. Cumplimentar el formulario online de hábitos deportivos y de entrenamiento
 - No te llevará más de 2 minutos: [FORMULARIO AQUÍ](#)
2. Acudir a la reunión explicativa del viernes 7 por la tarde, donde tomaremos el pulso en reposo durante 10 minutos.
 - Al objeto de facilitar tu asistencia, estamos tomando en consideración programar las reuniones justo antes o justo después de la reunión técnica de la carrera en el Hotel Real Villa de Anayet.
 - Nos gustaría saber si tienes previsto acudir a dicha reunión técnica y/o a qué hora tienes previsto acudir a recoger el dorsal. Con esta información programaremos la reunión explicativa del estudio de manera que sea lo más cómodo posible para ti acudir a la misma.
 - En cualquier caso, si no puedes acudir a ninguna de las reuniones, ponte en contacto con nosotros para que te demos la información y te realicemos la medición inicial de manera individual.
 - Por favor, **responde a este e-mail informándonos de si tienes previsto acudir a la reunión técnica y/o tu hora prevista para acudir a recoger el dorsal.**

3. Llevar la cinta de pecho que te proporcionaremos *Polar Team Pro*® durante toda la carrera - desde la salida hasta la meta-.
- Ten en cuenta que estas cintas son diferentes a las cintas de pulsómetros de uso personal, ya que están validadas para su uso científico y disponen de registro de señal cardíaca de alta sensibilidad, necesario para obtener los datos que pretendemos estudiar, y por lo tanto será necesario que lleves específicamente la cinta que te proporcionemos.
 - Esto también significa que la cinta que te proporcionaremos NO enviará datos de Frecuencia Cardíaca a ningún reloj u otro dispositivo que pudieras llevar, incluso aunque sea de la misma marca 'Polar', así que el control de ritmo durante la carrera lo podrás realizar con tu cronómetro, GPS, etc. pero no con el pulso.
 - El registro de tu Frecuencia Cardíaca se graba en la propia cinta por lo que, con posterioridad a la carrera te lo enviaremos por e-mail, junto con el informe del estudio, para que puedas disponer de tus datos de manera pormenorizada.
4. Al cruzar la meta, volver a registrar tu Frecuencia Cardíaca Basal durante 10 minutos.
- Previamente tendrás unos minutos para hidratarte y recuperarte.
 - Tendremos una zona especialmente habilitada en la zona de meta para poder realizar la medición con la tranquilidad requerida.

Una vez que hayamos recibido tu contestación, en las siguientes horas, nos volveremos a poner en contacto contigo para informarte de la hora y lugar de la reunión.

Reiterando nuevamente nuestro agradecimiento por tu colaboración, **quedamos a la espera de tu respuesta**, y a tu disposición para cualquier consulta y/o aclaración que puedas necesitar al respecto.

Un saludo,



Servicio de
Actividades Deportivas
Universidad Zaragoza

Alberto Calleja Romero
Responsable Eventos y Unizar Saludable
Telf.: 976 762544– Ext. UZ: 842544
calleja@unizar.es
unizar.es



Correo de información de no participación en el estudio.



Alberto Calleja-Romero <calleja@unizar.es>

Estudio Universidad Zaragoza: esperamos contar contigo en otra ocasión

Alberto Calleja Romero <calleja@unizar.es>
Para: Canfranc-Canfranc <calleja@unizar.es>

5 de septiembre de 2018, 22:56

Buenas tardes,

me pongo en contacto contigo en nombre del equipo de investigadores de la Universidad de Zaragoza que va a desarrollar el estudio sobre el comportamiento del Sistema Nervioso Autónomo en deportistas en pruebas de larga duración que se llevará a cabo en la Ultra Trail Canfranc-Canfranc.

En primer lugar, queremos agradecer tu interés en colaborar y participar en dicho estudio: **GRACIAS**; sin la implicación de deportistas comprometidos con la Ciencia como tú, no podríamos avanzar en esta rama que tanto nos apasiona, tanto a ti como a nosotros, de las Ciencias de la Salud y del Deporte.

Dicho esto, te comunicamos que, una vez revisados los datos que nos has proporcionado, lamentamos informarte de que en esta ocasión **NO has sido seleccionado** para participar, debido a que uno de los criterios de inclusión establecidos, por la propia seguridad de los participantes, es estar habituados a utilizar cintas de pulsómetro de pecho (si no estás habituado, llevar esta cinta durante tantas horas en carrera supone molestias y rozaduras casi garantizadas).

No tenemos ninguna duda, por el tipo de deporte que practicas y por la prueba que vas a correr, de que eres una persona con una determinación, una capacidad de sacrificio y un compromiso muy por encima de la media, y por esta razón, nos gustaría mantener tu contacto para poder contar contigo para otros estudios en cuyo diseño cumplas con los criterios de inclusión.

Reiterando nuevamente nuestro agradecimiento por tu disposición a colaborar, quedamos a tu disposición para cualquier consulta y/o aclaración que puedas necesitar, y con el convencimiento de que en un futuro podremos volver a contar nuevamente con tu colaboración para próximos estudios.

Recibe un cordial saludo,

Documento de información para el participante en el estudio.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE



GENUD Research Group
Growth, Exercise, Nutrition and Development
Universidad Zaragoza

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: *Estudio del comportamiento del sistema nervioso autónomo en deportistas durante el desarrollo de pruebas deportivas de larga duración y alta intensidad a través del registro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV).*

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en Universidad de Zaragoza. Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene el documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque estamos realizando un estudio con personas que vayan a realizar una prueba deportiva de larga duración.

En total en el estudio participarán 23 personas de estas características.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

El estudio consistirá en registrar, mediante una banda pulsómetro de alta precisión en el pecho (en adelante la cinta pulsómetro), la Frecuencia Cardíaca de los participantes de las pruebas "Ultra" de la Canfranc Canfranc que colaboren con la investigación (en adelante los corredores), durante toda la carrera. Posteriormente se analizará la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (HRV) registrada durante la carrera, para estudiar el funcionamiento del Sistema Nervioso Autónomo de los corredores en pruebas de larga duración y alta intensidad. Con los datos y conclusiones obtenidos pretendemos mejorar el conocimiento existente en este campo, entre cuyas aplicaciones prácticas se encuentra la posibilidad de poder controlar de una manera más individualizada, segura y eficaz la prescripción y cargas del entrenamiento, así como la recuperación de los deportistas, en base a las adaptaciones individuales.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

El equipo de investigación seleccionará a 23 corredores entre quienes hayan mostrado su interés en participar y cumplan con los criterios de la investigación, quienes deberán cumplimentar, preferentemente online, un pequeño cuestionario con sus datos personales y de historial deportivo y de entrenamiento (tiempo estimado de dedicación: 10 minutos). Los investigadores lo enviarán por e-mail en los días previos a la carrera para que pueda cumplimentarlo antes de la misma.

El viernes 7 de septiembre, tendrán que acudir a una de las reuniones explicativas que se programarán por la tarde, en la zona de entrega de dorsales, con una duración aproximada de 20 minutos. En esta reunión se firmará el consentimiento informado para la participación en el estudio, se entregarán las cintas pulsómetro que deberán llevar en la prueba, y se registrará la señal cardíaca con dichas cintas durante 10 minutos en reposo absoluto (tumbados/as sin hablar). El equipo de investigadores contactará antes con los participantes para acordar a qué reunión acudirán, de manera que se adapte lo máximo posible a sus planes iniciales pre-carrera y no suponga una gran molestia. Posteriormente, desde unos minutos antes de la salida de la carrera, y durante todo el tiempo que se prolongue la participación en la misma -hasta la llegada-, se deberá llevar puesta alrededor del pecho la cinta pulsómetro, que registrará de manera continua la Frecuencia Cardíaca, debiendo comprometerse a mantenerla puesta sin quitársela durante toda la carrera.

Finalmente, al llegar a meta, deberán dirigirse al espacio habilitado para la investigación, y permanecer en reposo durante 10 minutos, todavía con la cinta del pulsómetro puesta. Al finalizar este último registro, los investigadores recogerán las cintas para el posterior análisis de los datos grabados en las mismas.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

De acuerdo con lo explicado anteriormente, la participación en este estudio puede llevar implícitas las siguientes molestias o inconvenientes:

ANTES DE LA CARRERA:

- Tener que acudir a una de las reuniones programadas durante la tarde del viernes 7 de septiembre en la zona de entrega de dorsales, y permanecer allí durante el tiempo de desarrollo de la misma (20 minutos estimado).

- Tener que permanecer durante 10 minutos, tras la reunión, en reposo absoluto con la banda pulsómetro puesta.

→ Para minimizar estos inconvenientes, trataremos que esta parte se desarrolle de la manera más ágil posible, de manera que dure el tiempo mínimo necesario.

DURANTE LA CARRERA:

- Tener que llevar puesta la banda pulsómetro de alta precisión alrededor del pecho durante toda la duración de la carrera, sin posibilidad de quitársela en ningún momento. El modelo de banda es el Polar Team Pro ® que guarda los datos en el propio dispositivo de pecho.

→ Para tratar de evitar este inconveniente, uno de los criterios de selección para el estudio será estar habituados a entrenar y competir con pulsómetro. Es fundamental estar convencido/a de que llevar la cinta no te va a suponer una molestia grave.

AL FINALIZAR LA CARRERA:

- Tener que permanecer durante 10 minutos en reposo con la cinta pulsómetro todavía puesta, una vez cruzada la meta, para el registro de la Frecuencia Cardíaca durante este período de recuperación.

→ Para minimizar esta posible molestia, se habilitará una zona especialmente acondicionada, cerca de la zona de meta, pero con la tranquilidad suficiente para que pueda relajarse y recuperarse correctamente.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

El objetivo del estudio de investigación es generar conocimiento por lo que, con su participación, estará contribuyendo al beneficio social, y al avance concreto de las ciencias de la salud y del deporte, cuyo fin último es poder ofrecer a las personas que practican actividad física y deporte un conocimiento real que permita una práctica más segura, saludable y eficiente.

Las personas que participen no recibirán ninguna compensación económica por su colaboración.

7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre, y nadie ajeno al mismo podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

9. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto se financia con fondos propios de la Universidad de Zaragoza y del grupo de investigación GENUD. Ninguna entidad privada o comercial participa en la financiación de este estudio con objetivos comerciales, por lo que no existe ningún conflicto de intereses que deba ser informado.

10. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el equipo de investigación le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

Si usted desea retirarse del estudio se eliminarán los datos recogidos.

¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con la investigadora responsable, Dra. Nuria Garatachea Vallejo, en el teléfono 974 23 93 93 o por correo electrónico en la dirección nugarata@unizar.es, o con otro de los integrantes del equipo de investigación, D. Alberto Calleja Romero, por correo electrónico en la dirección calleja@unizar.es.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

Consentimiento informado.



GENUD Research Group
Growth, Exercise, Nutrition and Development
Universidad Zaragoza

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: ***Estudio del comportamiento del sistema nervioso autónomo en deportistas durante el desarrollo de pruebas deportivas de larga duración y alta intensidad a través del registro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV).***

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1) cuando quiera

2) sin tener que dar explicaciones

3) sin que esto repercuta en mi participación en la prueba y en mi relación con la organización y los investigadores

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

.....

Fecha:

.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

.....

Fecha:

Correo electrónico de agradecimiento por la participación

Correo de Universidad de Zaragoza - Estudio Canfranc-Canfranc: Informe participante



Alberto Calleja-Romero <calleja@unizar.es>

Estudio Canfranc-Canfranc: Informe participante

Alberto Calleja Romero <calleja@unizar.es>
Para: Albert Herrero Casas

10 de noviembre de 2018, 11:06

Buenos días,

tal y como nos comprometimos, te enviamos un informe personalizado sobre los datos que obtuvimos del registro de la señal cardíaca en la prueba Canfranc-Canfranc en la que participaste el pasado 7 de septiembre.

En el siguiente [ENLACE](#) encontrarás tu informe (si no funciona el enlace, copia y pega la siguiente URL en la barra de direcciones de tu navegador <https://goo.gl/7pTZ3x>)

Por protección de datos, el archivo está protegido con contraseña. El password que debes introducir es (sin comillas) "cf0918"+ la 1ª letra de tu apellido en minúscula. Es decir, si te llamas Alberto Calleja, la contraseña sería cf0918c. Si no consigues acceder, puedes escribirme a este correo o a mi teléfono ;)

Agradezco, una vez más, en nombre de todo el equipo investigador tu colaboración en el estudio, y espero que los datos que te proporcionamos puedan resultarte interesantes.

Quedo a tu disposición para cualquier consulta y/o aclaración al respecto.

Recibe un cordial saludo,

Modelo de informe entregado al participante.

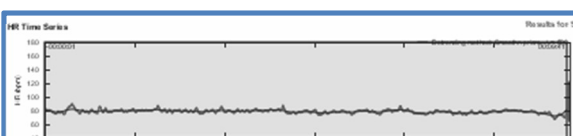
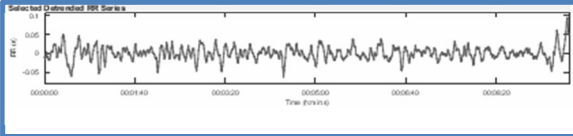
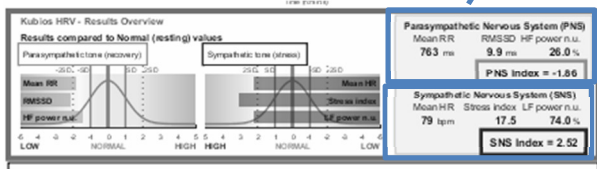
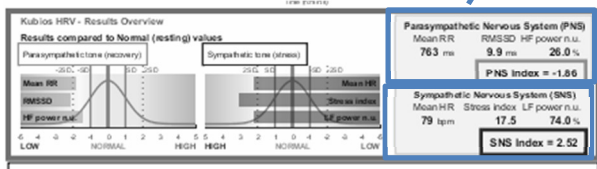
TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: **Estudio del comportamiento del sistema nervioso autónomo en deportistas durante el desarrollo de pruebas deportivas de larga duración y alta intensidad a través del registro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV).**

A continuación le presentamos un informe obtenido con los datos que registramos en relación a su participación en la carrera Canfranc-Canfranc el 7-8-(9) de septiembre de 2018.

El formato de presentación de este informe sigue la estructura de las 3 mediciones que realizamos de su señal cardíaca: 1. Reposo pre-carrera (10'), 2. Carrera; 3. Reposo post-carrera (10').

De esta manera, en cada una de las 3 páginas siguientes a esta introducción encontrará el informe de los datos obtenidos, procesados y analizados de estas tres tomas respectivamente.

Al objeto de ofrecerle una información completa, se le proporciona una batería exhaustiva de datos en forma de gráficas, índices calculados, referencias, etc. A pesar de que es probable que no encuentre una información o utilidad práctica en todos los datos que se relacionan, hemos considerado adecuado proporcionarle toda esta información completa por si tiene la posibilidad y/o quiere compartirlos con una persona de su confianza que pueda tener la formación y conocimientos especializados para interpretarlos (p.ej su médico o usted mismo si fuera el caso). A continuación le mostramos brevemente el formato en el que se estructuran los informes, y añadimos una explicación somera del significado de aquellos datos que consideramos pueden ser más útiles para usted a nivel práctico:

INFORME	INFORMACIÓN CONTENIDA	BREVE EXPLICACIÓN DE SU SIGNIFICADO	
	HR Time Series	Gráfica de su Frecuencia Cardíaca (pulsaciones por minuto) durante todo el tiempo de registro.	
		Selected Detrended RR Series	Gráfica que muestra la variabilidad de tiempo transcurrido entre latidos (Heart Rate Variability → HRV). La HRV se regula desde el Sistema Nervioso Central. La actividad parasimpática -asociada a la recuperación- aumenta la HRV, y la simpática -asociada al estrés (p.ej ejercicio físico)- la disminuye.
	Parasympathetic Nervous System (PNS)	Mean RR	Media del tiempo transcurrido entre latido y latido cardíaco.
		RMSSD	Raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los intervalos RR adyacentes. Provee un indicador del control cardíaco vagal (tono parasimpático) → cuanto mayor es este valor, mayor es la actividad parasimpática
		HF power n.u	Actividad de alta frecuencia (en unidades normalizadas). Está relacionada con la actividad parasimpática.
		PNS Index	Índice de predominancia del Sistema Nervioso Parasimpático. Calculado en relación a los valores normalizados de un adulto en reposo ¹ . El valor estimado dentro de la media en reposo es 0, por lo que valores positivos indicarán mayor predominancia del Sistema Nervioso Parasimpático respecto a una situación normalizada de reposo, y valores negativos lo contrario, una menor predominancia de este sistema.
	Sympathetic Nervous System (SNS)	Mean HR	Frecuencia Cardíaca Media
		Stress Index	Índice de estrés ²
		LF power n.u.	Actividad de baja frecuencia (en unidades normalizadas). A pesar de estar influenciada por las 2 ramas del Sistema Nervioso, puede ser utilizado para evaluar la actividad simpática eferente.
		SNS Index	Índice de predominancia del Sistema Nervioso Simpático. Calculado en relación a los valores normalizados de un adulto en reposo ¹ . El valor estimado dentro de la media en reposo es 0.

	Time-Domain Results	<i>Mean RR (ms)</i>	Tiempo medio entre latidos (en milisegundos).
	<i>Mean/Min/Max HR (bpm)</i>	Frecuencia Cardíaca Media/Mínima/Máxima (en pulsaciones por minuto).	
	<i>SDNN (ms)</i>	Desviación estandar del tiempo transcurrido entre latidos (en milisegundos).	
	<i>RMSSD (ms)</i>	Raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los intervalos RR adyacentes.	
	<i>NN50 (beats)</i>	Nº de intervalos de pulsaciones sucesivos entre los que existe una diferencia mayor de 50 milisegundos.	
	<i>pNN50 (%)</i>	Misma medida que NN50 pero en valor relativo (porcentaje respecto al total de intervalos de pulsaciones).	
	<i>RR triangular index</i>	Se trata de un índice calculado en función del área y la altura del histograma RR.	
	<i>TINN (ms)</i>	Ancho de la línea de base del histograma RR evaluado a través de la interpolación triangular.	
	<i>Stress Index (SI)</i>	Índice de estrés calculado en relación a los valores normalizados de un adulto en reposo ¹ . Los valores estimados dentro de la media en reposo son entre 50 y 150.	
		Frequency-Domain Results (FFT spectrum)	Esta tabla muestra los resultados obtenidos con métodos de cálculo Frecuencia-Dominio en cada una de las Frecuencias VLF (Muy Baja Frecuencia), LF (Baja Frecuencia) y HF (Alta Frecuencia). Se trata de un método no-paramétrico que usa el algoritmo FFT (Transformación Rápida de Fourier).
	Nonlinear Results	Muestra los resultados obtenidos por métodos de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca no lineales. Estos métodos de análisis se utilizan debido a la complejidad de los mecanismos de regulación de la Frecuencia Cardíaca. Las gráficas que se muestran (Poincare Plot y Detrended Fluctuations) son distintos métodos de análisis no lineal.	

1. Establecidos por la revisión de Nunan et al (2010)
 2. Calculado en base al índice de estrés propuesto por Baevsky (2009)
- Valores referencia:

	HR zones (of HR _{max})		Stress zones (Baevsky's SI)	RMSSD zones
MAXIMUM:	90–100%	VERY HIGH:	(\sqrt{SI}) ≥ 30	VERY LOW: <5 ms
HARD:	80–90%	HIGH:	22.4–30	LOW: 5–12 ms
MODERATE:	70–80%	ELEVATED:	12.2–22.4	LOWERED: 12–27 ms
LIGHT:	60–70%	NORMAL:	7.1–12.2	NORMAL: 27–72 ms
VERY LIGHT:	50–60%	LOW:	<7.1	HIGH: ≥ 72 ms
INACTIVE:	<50 %			

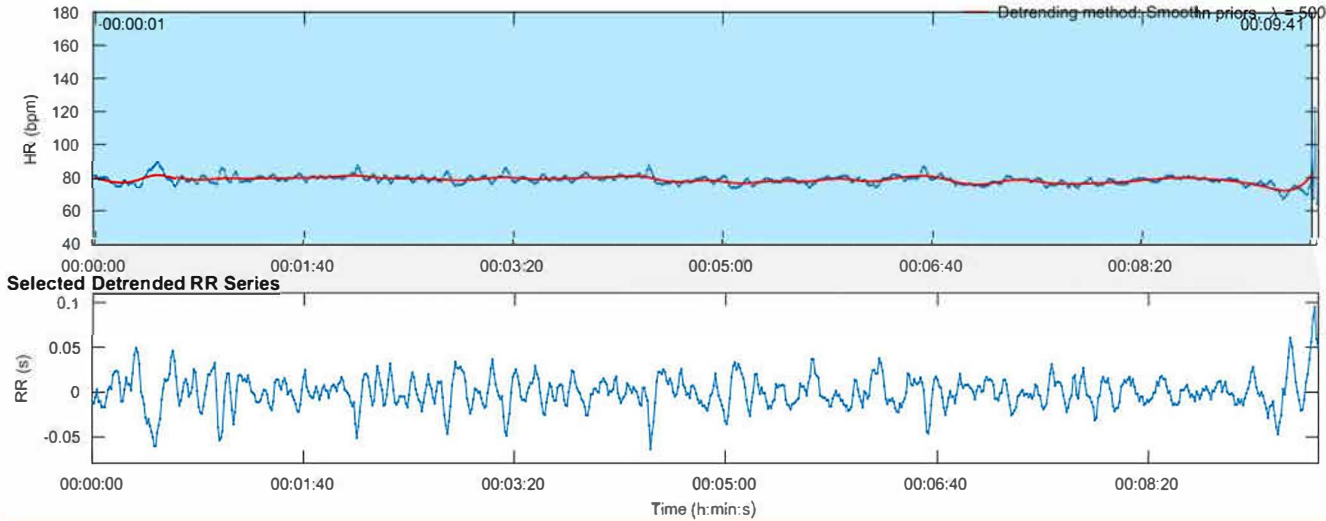
Para más información sobre el HRV, métodos y cálculos utilizados:

- Breve descripción de HRV y diferentes variables:
 - Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (HRV), Polar España: <https://support.polar.com/es/node/45846>
- Métodos y cálculos utilizados:
 - Kubios HRV User's guide: https://www.kubios.com/downloads/Kubios_HRV_Users_Guide.pdf
- Valores tomados como referencia para el análisis:
 - Valores adulto en reposo: D. Nunan, G.R.H. Sandercock, and D.A. Brodie. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. PACE, 33:1407–1417, November 2010.
 - Índice de estrés: R. M. Baevsky. Methodical recommendations use kardivar system for determination of the stress level and estimation of the body adaptability standards of measurements and physiological interpretation. 2009

HRV Analysis Results

HR Time Series

Results for Sample



Kubios HRV - Results Overview

Results compared to Normal (resting) values

Parasympathetic tone (recovery)

Sympathetic tone (stress)

Parasympathetic Nervous System (PNS)

Mean RR	RMSSD	HF power n.u.
763 ms	9.9 ms	26.0%

PNS Index = -1.86

Sympathetic Nervous System (SNS)

Mean HR	Stress index	LF power n.u.
79 bpm	17.5	74.0%

SNS Index = 2.52

Time-Domain Results

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	763
Mean HR*	(bpm)	79
Min HR	(bpm)	69
Max HR	(bpm)	88
SDNN	(ms)	17.7
RMSSD	(ms)	9.9
NN50	(beats)	0
pNN50	(%)	0.00
RR triangular index		4.88
TINN	(ms)	114.0
Stress Index (SI)		17.5

Frequency-Domain Results (FFT spectrum)

Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band	(Hz)	0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.40
Peak frequency	(Hz)	0.030	0.110	0.170
Power	(ms ²)	28	170	60
Power	(log)	3.343	5.135	4.088
Power	(%)	10.97	65.88	23.12
Power	(n.u.)		74.00	25.97
Total power	(ms ²)	258		
Total Power	(log)	5.553		
LF/HF ratio		2.849		
EDR	(Hz)	-		

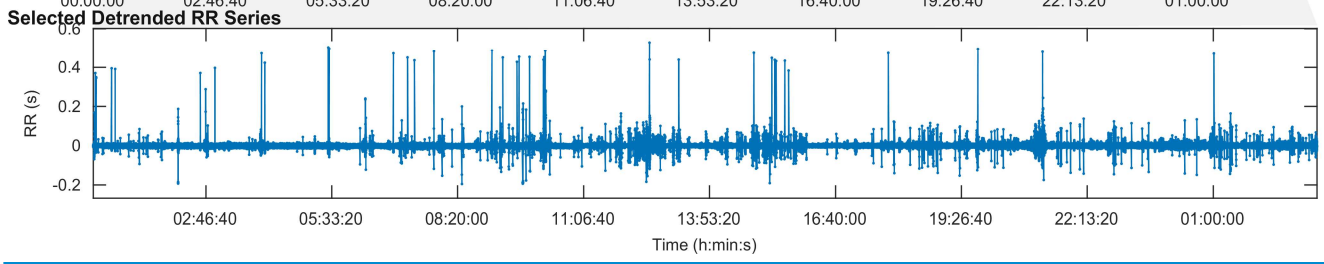
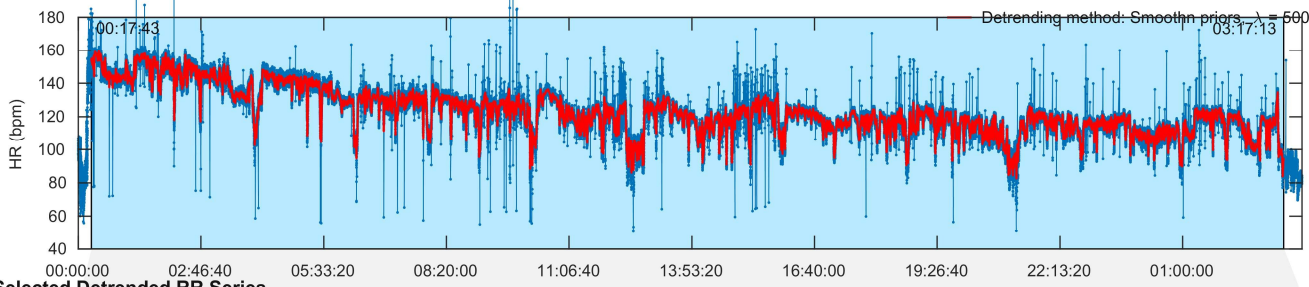
Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare Plot		
SD1	(ms)	7.0
SD2	(ms)	24.0
SD2/SD1		3.440
Approximate Entropy (ApEn)		1.220
Sample Entropy (SampEn)		1.317
Detrended Fluctuation Analysis (DFA)		
Short-term fluctuations, α1		1.542
Long-term fluctuations, α2		0.501

*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

HRV Analysis Results

HR Time Series Results for Sample



Kubios HRV - Results Overview

Results compared to Normal (resting) values

Parasympathetic tone (recovery)

Sympathetic tone (stress)

Mean RR

RMSSD

HF power n.u.

LOW

Mean HR

Stress index

LF power n.u.

HIGH

Parasympathetic Nervous System (PNS)

Mean RR: 487 ms

RMSSD: 14.1 ms

HF power n.u.: 40.6%

PNS Index = -2.68

Sympathetic Nervous System (SNS)

Mean HR: 123 bpm

Stress index: 11.7

LF power n.u.: 59.1%

SNS Index = 4.13

Time-Domain Results

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	487
Mean HR*	(bpm)	123
Min HR	(bpm)	69
Max HR	(bpm)	168
SDNN	(ms)	10.9
RMSSD	(ms)	14.1
NN50	(beats)	1105
pNN50	(%)	0.55
RR triangular index		2.27
TINN	(ms)	486.0
Stress Index (SI)		11.7

Frequency-Domain Results (FFT spectrum)

Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band	(Hz)	0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.40
Peak frequency	(Hz)	0.040	0.057	0.150
Power	(ms ²)	8	50	34
Power	(log)	2.114	3.910	3.534
Power	(%)	8.94	53.86	36.99
Power	(n.u.)		59.15	40.62

Total power	(ms ²)	93		
Total Power	(log)	4.529		
LF/HF ratio		1.456		
EDR	(Hz)	-		

Nonlinear Results

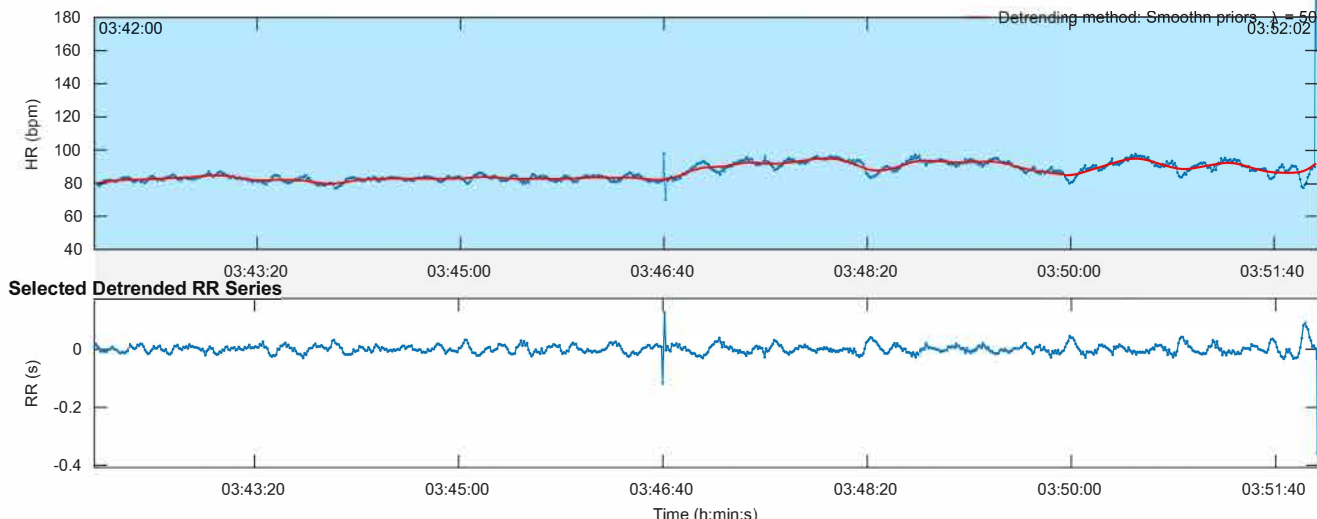
Variable	Units	Value
Poincare Plot		
SD1	(ms)	10.0
SD2	(ms)	11.7
SD2/SD1		1.174
Approximate Entropy (ApEn)		1.380
Sample Entropy (SampEn)		1.541
Detrended Fluctuation Analysis (DFA)		
Short-term fluctuations, α_1		0.666
Long-term fluctuations, α_2		0.702

*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

HRV Analysis Results

HR Time Series

Results for Sample



Kubios HRV - Results Overview

Results compared to Normal (resting) values

Parasympathetic tone (recovery)

Sympathetic tone (stress)

Parasympathetic Nervous System (PNS)

Mean RR	RMSSD	HF power n.u.
690 ms	19.4 ms	23.2%

PNS Index = -1.99

Sympathetic Nervous System (SNS)

Mean HR	Stress index	LF power n.u.
87 bpm	9.8	76.6%

SNS Index = 1.90

Time-Domain Results

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	690
Mean HR*	(bpm)	87
Min HR	(bpm)	78
Max HR	(bpm)	134
SDNN	(ms)	21.7
RMSSD	(ms)	19.4
NN50	(beats)	6
pNN50	(%)	0.69
RR triangular index		4.05
TINN	(ms)	326.0
Stress Index (SI)		9.8

Frequency-Domain Results (FFT spectrum)

Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band	(Hz)	0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.40
Peak frequency	(Hz)	0.040	0.040	0.367
Power	(ms ²)	31	100	30
Power	(log)	3.447	4.603	3.409
Power	(%)	19.43	61.72	18.69
Power	(n.u.)		76.60	23.20
Total power		(ms ²)	162	
Total Power		(log)	5.086	
LF/HF ratio			3.302	
EDR		(Hz)	-	

Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare Plot		
SD1	(ms)	13.8
SD2	(ms)	27.4
SD2/SD1		1.994
Approximate Entropy (ApEn)		1.124
Sample Entropy (SampEn)		1.076
Detrended Fluctuation Analysis (DFA)		
Short-term fluctuations, α_1		0.951
Long-term fluctuations, α_2		0.480

*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

VALORES MEDIOS DEL GRUPO ESTUDIADO



A continuación, a los únicos efectos de que pueda tomar como referencia comparativa, le mostramos los valores medios registrados y calculados para cada una de las mediciones del grupo de los 21 corredores estudiados.

Nota: situarse alejado de estos valores (por encima o por debajo) no tiene relevancia significativa sobre su estado de forma o de salud. Este cuadro solamente muestra la media calculada para el grupo de 21. En caso de que tenga dudas, deberá consultar con su médico y/o profesional de la actividad física para realizarse, si fuera necesario, pruebas más específicas y exhaustivas.

		[MEDICIÓN 1: REPOSO PRE-CARRERA]	[MEDICIÓN 2: CARRERA]	[MEDICIÓN 3: REPOSO POST-CARRERA]
Parasympathetic Nervous System (PNS)	Mean RR	1085	520	886
	RMSSD	64,6	40,1	47,9
	HF power n.u	42,5	41,0	30,1
	PNS Index	1,36	-1,83	-0,22
Sympathetic Nervous System (PNS)	Mean HR	57	118	69
	Stress Index	7,5	7,6	8,8
	LF power n.u.	57,4	58,8	69,5
	SNS Index	-0,75	3,17	0,48
Time-Domain Results	Mean RR (ms)	1228	520	886
	Mean HR (bpm)	56	118	69
	Min HR (bpm)	50	52	61
	Max HR (bpm)	75	176	96
	SDNN (ms)	57,9	32,3	43,9
	RMSSD (ms)	65	40	48
	NN50 (beats)	99,7	3226,3	79,6
	pNN50 (%)	19,88	3,06	12,17
	RR triangular index	9,75	2,55	7,57
	TINN (ms)	507	1112	393
Stress Index (SI)	7,5	7,6	8,8	

ANEXO IV: CUESTIONARIO UTILIZADO PARA LA RECOGIDA DE DATOS DE LOS CORREDORES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.



GENUD Research Group

Growth, Exercise, NUtrition and Development

Universidad Zaragoza

Cuestionario de hábitos deportivos

ESTUDIO SOBRE EL COMPORTAMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO DE LOS DEPORTISTAS EN PRUEBAS DE LARGA DURACIÓN, MEDIANTE EL REGISTRO DE LA FRECUENCIA CARDÍACA DURANTE LA PRUEBA CANFRANC-CANFRANC

Si tienes cualquier duda, puedes ponerte en contacto con nosotros en el (34) 657506213 o escribe a calleja@unizar.es

***Obligatorio**

Nombre y Apellidos *

Tu respuesta

Fecha de nacimiento *

Fecha

dd/mm/aaa:

Teléfono de contacto *

Tu respuesta

Correo electrónico *

Tu respuesta

Peso (Kg) *

Tu respuesta

Talla (cm) *

Tu respuesta

Años de entrenamiento en largas distancias *

Tu respuesta

Kilometraje semanal promedio en el último año de entrenamiento *

Tu respuesta

¿Tienes los resultados de alguna prueba de esfuerzo que hayas realizado en los últimos años? *

Elige



Enfermedades *

Tu respuesta

¿Tomas alguna medicación? En caso afirmativo, ¿cuál/es? *

Tu respuesta

¿Cuál es tu mejor marca personal, si la conoces, en una prueba de atletismo en ruta de larga distancia? (indica prueba y marca o "no conozco") *

Tu respuesta

Nombre de la prueba y año de celebración (si no lo conoces indica "no conozco") *

Tu respuesta

Enviar

ANEXO V: ACCIONES DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Participación en el concurso nacional #HiloTesis

Hilo divulgativo presentado

[← Hilo](#)

 **Alberto Calleja**
@albecalleja

-Alguien: "correr una carrera de 10h, 20h, 30h o más, seguro que es malo para la salud"
-Yo: "¿seguro?"
😬

Si quieres saber los efectos que tiene correr una maratón o ultramaratón sobre el , a continuación te explico mi tesis!
[@RedDivulga](#) [@unizar](#) [@UccUnizar](#)
Abro [#HiloTesis](#) 🔔



8:58 p. m. · 17 abr. 2021 · Twitter Web App

|| Ver actividad del Tweet

8 Retweets 5 Tweets citados 32 Me gusta

 **Alberto Calleja** @albecalleja · 17 abr.

En respuesta a [@albecalleja](#)

Lo primero que hay que pensar es que, entre los mamíferos, los seres humanos no destacamos en:

- ✗ Fuerza 💪
- ✗ Velocidad 🏎️

pero Sí en:

- ✓ Capacidad de correr durante horas 🏃

Tu tataratataratata...abuelo ya corría grandes distancias hace 800.000 años



Detectan una fractura típica de corredores de mara...
Científicos del Centro Nacional de Investigación sobre la Evolución Humana de Burgos han ...
[agenciasinc.es](#)

1 4



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.

...

Inicialmente, esto podría hacernos pensar que, si es algo con lo que hemos evolucionado, esto no puede ser malo, ¿no? 😬

Pues tengo malas noticias...no es tan sencillo.

Varios estudios concluyen que "demasiado" ejercicio puede aumentar el riesgo cardiovascular.👊



1 5



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.

...

Entonces...¿correr una maratón/ultramaratón puede ser malo? pero si cada vez las corre más gente 😬 (bueno, este último año no, ya me entendéis, ejem).

👉 Para comprobarlo, hemos estudiado qué pasa en el SNA, la tensión y la rigidez arterial tras correr una de estas carreras.👊

1 3



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.

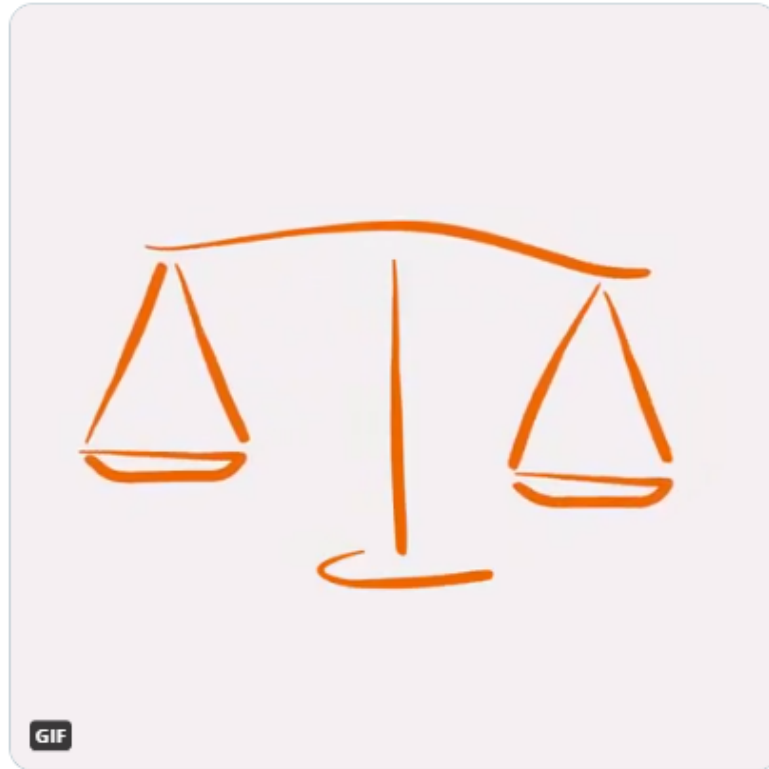


(Aclaración) SNA=Sistema Nervioso Autónomo. Tiene 2 ramas principales con + o - actividad según la situación:

⚖️ Simpático: predomina en situaciones de estrés

⚖️ Parasimpático: predomina en situaciones de relax

*es algo más complejo, pero para un tweet puede valer



1



3



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.



Falta decir que sabemos cómo está funcionando el SNA simplemente observando la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

¿Y eso cómo se observa?

Muy sencillo: con un pulsómetro que detecte la señal eléctrica del 🩸 latido a latido



1




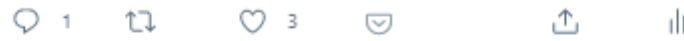
4





Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr. ...

Si tu  está latiendo a 60 p/m, puede que cada latido se produzca casi exactamente cada segundo (variabilidad baja=predomina simpático), o que un latido sea a los 0,980 seg, otro a los 1,012 seg, otro a los 0,950 seg... (variabilidad alta=predomina parasimpático)



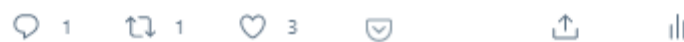
Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr. ...

Y respecto a la rigidez arterial, lo + importante que hay que saber es:

-Arteria + rígida = mayor riesgo cardiovascular (y viceversa)

¿y cómo sabemos su rigidez sin pincharla?

Fácil, midiendo la velocidad a la que viaja la sangre por ella: + velocidad = + rigidez (y viceversa)





Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.

...

Un momento, ¿pero cómo sabemos a qué velocidad viaja la sangre?
Pues más fácil todavía, simplemente detectando el pulso en 2 puntos de la arteria y calculándola en base a la distancia recorrida y lo que ha tardado en llegar. Es decir, con una simple división (distancia/tiempo)



1 ↻ 3 📌 📤 📊



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.

...

El caso es que para comprobar los efectos de maratones/ultras en el sist. cardiovascular hicimos 2 estudios:
1. Analizamos estadísticamente los datos de TODOS los estudios publicados (metaanálisis)
2. Estudiamos a 8 corredores en una ultramaratón de 75km



canfranccanfranc @canfranccanfranc · 25 jun. 2020

En 2018, la Universidad de Zaragoza nos propuso hacer un estudio médico en la Ultra75km. ¡Gracias por contar con nosotros! Aquí estaremos si alguna otra vez nos necesitáis, sería un placer, como esta vez. Aquí tenéis el resultado: minervamedica.it/en/journals/sp...
#canfrancalpinultras



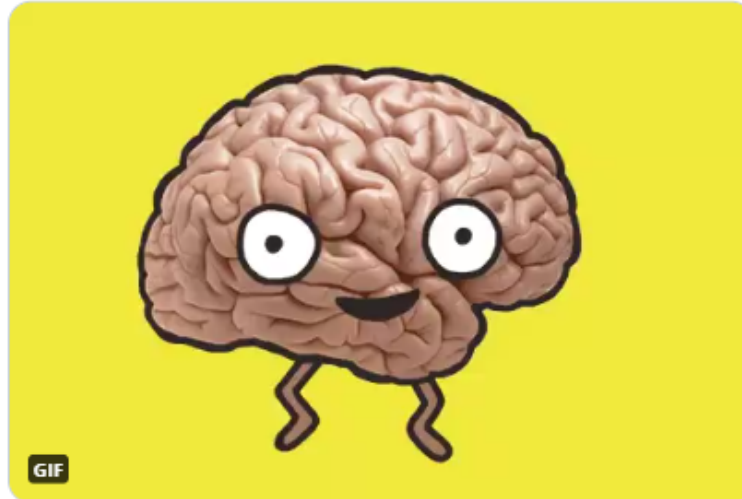
1 ↻ 4 📌 📤 📊



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.



Con el metaanálisis descubrimos cosas muy interesantes como:
1 después de la carrera, el SNA simpático (el del estrés) todavía sigue predominando, y lo sabemos porque la variabilidad de la frecuencia cardiaca es menor que la medida en reposo (sigue en el siguiente tweet)



1 4



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.



2 disminuye la tensión y rigidez arterial.
Eso son buenas noticias, indica un menor riesgo vascular 🎉
Pero aún hay más:
-maratones muestran un efecto mayor que las ultras
-carreras lisas + que las de montaña
-carreras sin altitud + que en altitud
😓

1 4



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.



Se ha propuesto que la intensidad puede ser la variable clave en estos resultados:
+ INTENSIDAD DE CARRERA = MAYORES EFECTOS
Se corre a mayor intensidad en carreras + cortas, lisas y sin altitud.
Futuros estudios confirmarán o desmentirán esta hipótesis.



1 5



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr. ...

Y con el estudio que hicimos en la ultramaratón de montaña de 75km de la @canfrancanfranc, además comprobamos que:

✓ quienes mostraron una actividad simpática menor antes de la carrera (menor estrés) tuvieron mejor resultado (corrieron más rápido) 🏃‍♂️,

(sigue en otro tweet)



1 4



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr. ...

✓ durante la segunda mitad de la carrera (a partir de 9-10h corriendo) los que corrieron + rápido fueron los que tenían una mayor actividad simpática del SNA.

✓ y cuanto mayor fue la velocidad de carrera, mayor diferencia en la actividad del SNA antes y después de la misma

1 3



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr. ...

Volvemos a la importancia de la INTENSIDAD de carrera. Aunque la relación intensidad ↔ actividad simpática podría ser bidireccional (es decir, que la capacidad de correr a + intensidad en carreras largas también podría depender de la capacidad de mantener activación simpática) 😊



1 4

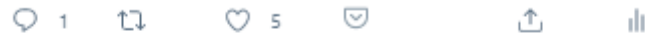


Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.



En RESUMEN:

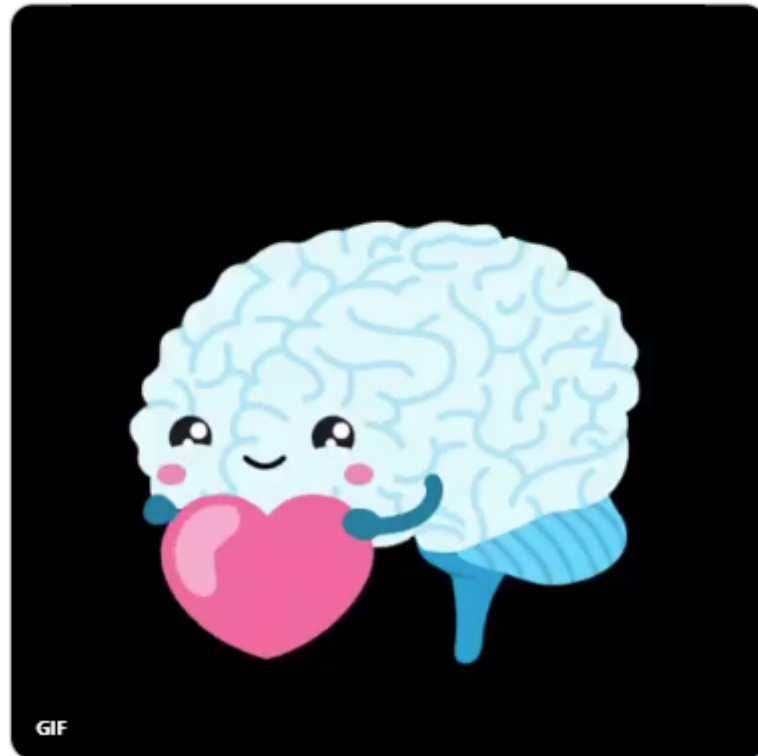
1 Correr una maratón/ultra disminuye de manera aguda la tensión y la rigidez arterial, y esto es un efecto que puede considerarse positivo para estos marcadores de riesgo cardiovascular. 🥰
(sigue en otro tweet)



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.



2 Correr una maratón/ultra aumenta la actividad simpática del SNA. Esto no es ni bueno ni malo 'per se'. Pero nos dice que monitorizando la variabilidad de la frecuencia cardiaca podemos tener información sobre la fatiga/recuperación del sistema nervioso.





Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.

...

Más resumido todavía:

1 Correr una maratón/ultra parece tener efectos vasculares positivos.

2 La monitorización de la variabilidad de la frecuencia cardiaca puede ser una buena herramienta si corres maratones/ultras.

1 1 7



Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.

...

Y básicamente, de forma ultra-resumida, esta es la tesis que espero defender dentro de poquito.

GRACIAS por llegar hasta aquí.

Y GRACIAS a todas las personas que la han hecho posible, entre quienes hay que destacar a mis directores ^{TOP}@Nugarata y ^{TOP}@gervicen de

@FCSD_Unizar @unizar



1 13

Link al hilo en Twitter: <https://twitter.com/albecalleja/status/1383494976449912837>

Clasificación para la fase final nacional



UCC unizar @UccUnizar · 13 may.



🏆 Y los tres finalistas de la fase local del concurso #Hilotesis @unizar @EscuelaUz son:
@QuercusEtAl @albecalleja @BeatrizMoyaG

Enhorabuena 🎉 a los seleccionados porque
#Noesfácilcondensartesisen20tuits @GobAragon

Y suerte 🍀 en la fase nacional @RedDivulga @CrueUniversidad



💬 2

🔄 8

❤️ 10





Campus de Huesca @CampusHuesca · 17 may. ...
Alberto Calleja lleva una investigación dirigida desde @FCSD_Unizar - Campus de Huesca -que estudia los efectos de una maratón en el corazón- a la final del concurso estatal de tesis doctorales contadas en Twitter
Otros dos trabajos de @unizar son finalistas
campushuesca.unizar.es/noticias/alber...



3 11



Red Divulga @RedDivulga · 25 may. ...
El #HiloTesis de @albecalleja de la @unizar @UccUnizar, finalista del concurso de @crueuniversidad, está en twitter.com/albecalleja/st...
¡Léelo y si te gusta dale un like y haz retuit! #HiloTesisFinal.

Alberto Calleja @albecalleja · 17 abr.
-Alguien: "correr una carrera de 10h, 20h, 30h o más, seguro que es malo para la salud"
-Yo: "¿seguro?"

Si quieres saber los efectos que tiene correr una maratón o ultramaratón sobre el , a continuación te explico mi tesis!
@RedDivulga @unizar @UccUnizar
Abro #HiloTesis 🙌
[Mostrar este hilo](#)



1 1 5



Conoce el Campus

Saludo de la Vicerrectora
Órganos de Gobierno
Dónde estamos / Imágenes
Documentos de referencia/Normativa
Get to know us



Organización

Estudios de grado
Estudios de postgrado
Formación permanente
Centros universitarios
Servicios



Información de la ciudad

Turismo en Huesca y en el Alto Aragón
Teléfonos de interés
Centros culturales
Medios de Transporte
El tiempo



SECRETARÍA VIRTUAL



SEDE ELECTRÓNICA



TABLÓN



ANILLO DIGITAL
DOCENTE



BIBLIOTECA



RESERVA AULAS



CORREO



AGENDA DEL CAMPUS



[Ver noticias](#)

Alberto Calleja lleva una investigación dirigida desde el Campus de Huesca a la final del concurso estatal de tesis doctorales contadas en Twitter

14/05/2021

Estudiar los efectos de una maratón en el corazón es el objetivo de este trabajo que han dirigido los profesores de la Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte Nuria Garatachea y Germán Vicente

Quercus Hernández y Beatriz Moya, también de la Universidad de Zaragoza, han sido igualmente seleccionados para esta final por sus trabajos sobre inteligencia artificial y robots que aprenden a cuidar



368 investigadores doctorales de toda España han participado en la primera edición de este certamen que organiza CRUE Universidades

El fallo se conocerá entre el 21 y el 28 de mayo

Alberto Calleja, investigador predoctoral del programa de Ciencias de la Salud y del Deporte de Unizar -y técnico del servicio de Deportes de esa institución- ha resultado finalista del concurso «Tu Tesis Doctoral en un Hilo de Twitter: #HiloTesis», que organiza por la Red de Divulgación y Cultura Científica (RedDivulga) de Crue Universidades Españolas. Calleja, cuya tesis ha sido dirigida por los profesores **Germán Vicente-Rodríguez y Nuria Garatachea, de la Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte** del Campus de Huesca, explica en su #hilotesis cómo averiguar los efectos que tiene correr una maratón o ultramaratón sobre el sistema cardiovascular.

Junto a él pasan a la final estatal otros dos doctorandos de la Universidad de Zaragoza. Son los ingenieros **Quercus Hernández y Beatriz Moya**, ambos en el grupo de Mecánica Aplicada y Bioingeniería (AMB) del Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A).

Moya relata en 20 tuits cómo un robot podría **aprender** a preparar medicación o comida a mayores mediante la inteligencia artificial, la realidad aumentada y los gemelos digitales. Por su parte **Quercus Hernández** plantea cómo aplicar la inteligencia artificial para conseguir que un ordenador pueda descubrir leyes científicas por sí solo.

El fallo del jurado se comunicará a las universidades y a los concursantes ganadores entre el **21 y el 28 de mayo**. Habrá tres premiados que serán, obligatoriamente, de tres universidades diferentes.

Hasta un total de **368 doctorandos o recién doctorados**, de los que **6 procedían del campus público aragonés**, han participado en la primera edición de este certamen, que tiene como objetivo **promover la actividad divulgadora** entre el estudiantado de doctorado en la red social para mostrar su trabajo de forma atractiva a la comunidad.

Durante las tres semanas del certamen, celebrado entre el 1 y el 23 de abril, se registraron **6.740 tuits con la etiqueta #HiloTesis**, en los que los concursantes dieron a conocer en un **máximo de 20 tuits** el contenido de sus investigaciones, de forma sintética, comprensible en cualquiera de las lenguas cooficiales. Además, acompañaron los mensajes con **recursos gráficos, fotografías, vídeos o gifts para hacerlos más atractivos y amenos**.

Esta iniciativa ha sido puesta en marcha en el campus público aragonés por la **Unidad de Cultura Científica**, como miembro de la Red Divulga de CRUE Universidades, en colaboración con la Escuela de Doctorado y Gabinete de Comunicación de la Universidad de Zaragoza.

#Hilotesis finalistas de Unizar

Alberto Calleja Romero <https://twitter.com/albecalleja/status/1383494976449912837?s=20>:

Beatriz Moya García <https://twitter.com/beatrizmoyag/status/1381539927914131456?s=24>

Quercus Hernández <https://twitter.com/QuercusEtAl/status/1379865215135780871>

DIVULGA TU TESIS



Con la colaboración de la Unidad de Cultura Científica de la Universidad de Zaragoza

CARRERAS DE LARGA DISTANCIA >CÓMO LES SIENTAN A TU CORAZÓN



SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO PARASIMPÁTICO

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO SIMPÁTICO

Algunas de las funciones del sistema nervioso autónomo. ALBERTO CALLEJA ROMERO

El número de maratones y ultramaratones que se celebran en el mundo no ha dejado de crecer en las últimas décadas. Cada año, un mayor número de personas se exponen a un ejercicio físico extenuante y de larga duración cuyos efectos sobre la salud todavía no están claros. Una investigación de la Universidad de Zaragoza ha estudiado las respuestas fisiológicas que se producen en estas carreras desde una perspectiva que integra el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la tensión y la rigidez arterial

RESPUESTAS ADAPTATIVAS

El sistema nervioso autónomo es el responsable de las respuestas adaptativas de nuestro organismo ante los estímulos internos y externos. A nivel cardiovascular, el sistema nervioso autónomo ejerce una importante influencia en la frecuencia cardíaca, la tensión y la rigidez arterial, entre otras funciones.

Uno de los métodos no invasivos más utilizados para evaluar el funcionamiento de este sistema es la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Midiendo y analizando el tiempo que transcurre entre los latidos cardíacos podemos conocer determinadas características de la actividad que está desarrollando el sistema nervioso autónomo en ese momento. Esto nos informa, por ejemplo, del nivel de estrés fisiológico al que se está enfrentando el organismo, y que puede ser debido a diversos factores, entre los que se encontraría la realización de ejercicio físico.

Para comprobar los efectos que produce correr una maratón o una ultramaratón en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo, en la Universidad de Zaragoza se ha llevado a cabo una investigación donde se han estudiado las respuestas en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de las personas que las corren, así como su relación con dos importantes marcadores de riesgo cardiovascular: la tensión y la rigidez arterial.

Los resultados de esta investigación muestran que, si bien la participación en este tipo de carreras supone una alteración temporal de la actividad del sistema nervioso autónomo, tanto la tensión como la rigidez arterial se reducen por debajo de los valores de reposo tras la finalización de la carrera. Esto significa que, de acuerdo con los resultados de esta investigación, la participación en una carrera de larga distancia podría tener un efecto vascular positivo en personas sanas.

LA TESIS

■ **TRABAJO** Tesis doctoral realizada en el Departamento de Fisiología y Enfermería de la Universidad de Zaragoza. En el estudio de investigación se monitorizó y evaluó la variabilidad de la frecuencia cardíaca a participantes de las ultramaratones de montaña de 75 km y de 100 km del evento Canfranc-Canfranc 2018.

■ **AUTOR** Alberto Calleja Romero, licenciado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte y doctorando del programa de Ciencias de la Salud y del Deporte de la Universidad de Zaragoza.

■ **DIRECTORES** Nuria Garatachea Vallejo y Germán Vicente-Rodríguez.

¿PUEDO CONOCER LA VARIABILIDAD DE MI FRECUENCIA CARDÍACA?

Hoy existen múltiples dispositivos en el mercado que permiten medir y procesar tu frecuencia cardíaca sin necesidad de grandes equipamientos ni conocimientos previos. Puedes encontrar aplicaciones para el teléfono móvil, tanto gratuitas como de pago, que registran tu pulso simplemente colocando el dedo sobre la cámara. A partir de este registro, la aplicación calcula de manera automática diversos índices relacionados con la variabilidad de tu frecuencia cardíaca. Realizar estas mediciones regularmente te permitirá conocer cómo está funcionando tu sistema nervioso autónomo en esos momentos, y esta información te puede resultar muy útil para conocer el nivel de estrés físico, mental o de cualquier otro tipo al que se está enfrentando tu organismo, permitiéndote así actuar en consecuencia.

ALBERTO CALLEJA ROMERO DOCTORANDO EN CIENCIAS DE LA SALUD Y DEL DEPORTE DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

¿'DEMASIADO' EJERCICIO ES MALO PARA LA SALUD?

A pesar de que los beneficios del ejercicio físico para la salud están bien documentados, actualmente existe un cierto debate sobre la existencia de un posible límite máximo de ejercicio beneficioso para la salud, que ha dado lugar a la conocida como 'hipótesis de ejercicio extremo'. Esta hipótesis propone que, a partir de un determinado volumen de ejercicio, dejarían de producirse beneficios para la salud, pasando a aumentar los riesgos. Algunos estudios han tratado de cuantificar cuál sería ese volumen, pero hasta la fecha no existe un consenso claro. En cualquier caso, es preciso señalar que, si realmente existe este límite, la gran mayoría de la población se quedaría muy lejos de alcanzarlo con su práctica habitual.

La Asociación Americana del Corazón, en su último posicionamiento científico, respaldado por el Colegio Americano de Medicina del Deporte y la Asociación de Rehabilitación Cardiovascular y Pulmonar, tras revisar y discutir la evidencia más actualizada, concluye que los beneficios asociados al ejercicio físico en global superan con creces los posibles riesgos para la mayoría de la población sin patologías. Esto quiere decir que la inmensa mayoría de las personas vamos a mejorar nuestra salud y a beneficiarnos de los efectos del ejercicio físico sin tener que preocuparnos de si estamos realizando 'demasiada' cantidad.

¿QUÉ SIGNIFICA ACTIVIDAD SIMPÁTICA Y PARASIMPÁTICA?

La actividad de nuestro sistema nervioso autónomo se divide en dos ramas antagónicas, según su funcionalidad: simpática y parasimpática. La actividad simpática, también conocida como el 'sistema de emergencia', se activa y se convierte en predominante en situaciones en las que el organismo está recibiendo un estímulo estresor. Por su parte, la actividad parasimpática, también es conocida como el 'sistema de reposo o de recuperación', y prevalece en situaciones de conservación de la energía, regeneración o recuperación física.

En situaciones normales de reposo prevalece la actividad parasimpática, permitiéndonos estar en un estado de tranquilidad y realizar funciones vitales como la digestión. Sin embargo, ante una situación de estrés, la actividad simpática prepara nuestro organismo para la acción, aumentando nuestra frecuencia cardíaca o dilatando nuestros bronquios, entre otros efectos.