

**Impacto dos programas de ejercicio supervisado en personas con Hipertensión Nocturna.****Entrenamiento intervalado de alta intensidad vs entrenamiento isométrico.**

Santa María, Matías (HIGA Gral. San Martín Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas; FaHCE-UNLP; Universidad Nacional de José C. Paz. email: prof.matiassantamaría@gmail.com), Minetto, Julián (HIGA Gral. San Martín Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas; FCM-UNLP), Reitevach, Lautaro (HIGA Gral. San Martín Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas), Cerri Gustavo (HIGA Gral. San Martín Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas; FCM-UNLP), Espeche Walter (HIGA Gral. San Martín Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas; FCM-UNLP).

**Resumen:** La hipertensión nocturna (HTN), se refiere a la elevación de la presión arterial (PA) durante el descanso nocturno, siendo la principal responsable de los eventos y daño cardiovascular independientemente de los valores de PA del día. El tratamiento antihipertensivo de este fenotipo no ha sido suficientemente evaluado, y menos aún, el impacto del ejercicio físico sobre este.

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado en personas mayores, que presentaron hipertensión nocturna sin enfermedad cardiovascular establecida ni riesgo cardiovascular. El objetivo general fue evaluar los cambios en la presión arterial nocturna sistólica y diastólica medida por monitorio ambulatorio (MAPA) luego de 3 meses de intervención, comparando dos tipos de entrenamientos: intervalado de alta intensidad (HIIT) versus sentadilla isométrica contra la pared (ISO). Fueron incorporados y aleatorizados, previa lectura y firma de consentimiento informado, 59 participantes (75% mujeres, 45±11 años) con HTN en forma consecutiva, 32 en el grupo HIIT y 27 en ISO. Durante la intervención, un participante del grupo ISO fue retirado por necesidad de aumentar el tratamiento antihipertensivo y 4 por no finalizar el programa (n22, 81,5%). Mientras que 4 participantes del grupo HIIT abandonaron el entrenamiento (n28, 87,5%).

El análisis de los 50 participantes, posterior al programa de ejercicio controlado, demostró un descenso significativo de la PA nocturna ( $7\pm12$  y  $5\pm7$  mmHg sistólica y diastólica respectivamente,  $p< 0.001$ ). Siendo el grupo de HIIT el que mayor impacto presentó en la PA con respecto al grupo ISO ( $11\pm12/7\pm7$  mmHg vs  $3\pm10/y 2\pm7$  mmHg)

Ante la escasa evidencia en lo que respecta a los beneficios del ejercicio como tratamiento no farmacológico en la HTN en general y a la falta de recomendaciones sobre el tipo de ejercicio en particular, nuestro trabajo ha brindado, información muy valiosa sobre el impacto del ejercicio en el descenso de la presión nocturna, como así también sobre las características (tipo, intensidad, volumen, duración, pausa, densidad, frecuencia) del ejercicio que más efectividad tuvo.

**Palabras claves:** Hipertensión, Ejercicio Supervizado, Entrenamiento Isométrico y Cardiorespiratorio

## INTRODUCCION

La HTN es una entidad bien conocida y reconocida como fenómeno que tiene relación importante con respecto a la evolución pronóstica de la hipertensión en materia tanto de daño de órgano cardiovascular subclínico; así como también la predicción de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (Dolan, V. et al 2005).

Hace mucho tiempo se han evaluado causas, asociaciones y diseñado múltiples estudios para definir cuáles eran los mejores métodos para buscarla, cuáles son sus mecanismos fisiopatológicos, las causas subyacentes reversibles o asociadas e inclusive, algunas evaluaciones en cuanto a su tratamiento (Tadic M et al 2020). Sin embargo, a la luz de la evidencia actual se entiende a la misma como un conjunto heterogéneo de causas y fisiopatologías que determinan un fenotipo con un mayor riesgo cardiovascular.

La actividad física ha demostrado en varios estudios observacionales mejoras en resultados duros como eventos cardiovasculares, y en ensayos clínicos descensos de la PA en consultorio e incluso en medidas ambulatorias de forma combinada con otras intervenciones (Pescatello et al 2019, Ribeiro et al. 2023).

Asimismo, la recomendación del tipo de ejercicio en las guías internacionales es heterogéneo, no logrando un consenso sobre cuál de ellos sería el que mejor efecto logra tener sobre el descenso de la PA (Mancia et al. 2023, McEvoy et al. 2024), incluso hay evidencia contradictoria acerca de los cambios alcanzados en el monitoreo ambulatorio de PA de 24 horas (MAPA) (Blumenthal et al. 1991, Boeno et al 2021).

El entrenamiento intervalado de alta intensidad (HIIT por sus siglas en inglés) ha demostrado beneficios superiores, pese a la heterogeneidad y falta de consensos en los protocolos, en lo que respecta al consumo de oxígeno máximo (VO<sub>2</sub>máx); umbral láctico

(UL); función endotelial; biogénesis mitocondrial, etc. en comparación con otros métodos tradicionalmente recomendados tanto en población general como así también en personas con enfermedades crónicas: hipertensión; diabetes, arterosclerosis, obesidad, etc. (Wen et al 2019, Leanna et al. 2016, Ribeiro et al. 2017, Batacan et al 2016) Pese a la superioridad que ha arrojado la evidencia, no se ha logrado demostrar mejoras sustantivas en los valores de PA en consultorio en comparación con el entrenamiento cardiorespiratorio continuo de intensidad moderada. A pesar de ello, las guías europeas de prescripción de ejercicio para personas hipertensas recomiendan estos tipos de entrenamiento como los de primera línea (Hanssen et al 2022)

Por otro lado, el entrenamiento de fuerza isométrico (IRT) ha surgido como un método de entrenamiento alternativo a las recomendaciones tradicionales que ha evidenciado descensos importantes de PA (Baffour-Awuah et al 2023, Edwards et al 2024, Biggie Baffour-Awuah et al. 2021, Wiles et al 2016, Biggie Baffour-Awuah et al. 2023) en personas hipertensas. De todos modos, la heterogeneidad en los resultados de los ensayos, así como la falta de evidencia en los descensos de PA medidos a través de MAPA no están claros (Hansford et al 2021), es por eso que las recomendaciones en las guías no son enfáticas.

Es así como la comparación entre estos dos tipos de entrenamientos para evaluar su impacto en los valores de la PA medidas a través de MAPA, resulta interesante debido a que en la actualidad existe un único metaanálisis (Edwards J, et al. 2022) recientemente publicado donde compara ambos tipos de entrenamientos en un total de 1583 pacientes demostrando la superioridad del IRT sobre el HIIT, de todos modos los resultados no son del todo confiables debido a la heterogeneidad de la muestra comparada y de los métodos estadísticos utilizados para dicho análisis.

En este sentido al día de la fecha no conocemos ningún ensayo clínico en donde hayan utilizado como parte del tratamiento el ejercicio físico programado logrando descensos de presión arterial nocturna a lo largo del tiempo y que a su vez pueda ser indicado como tratamiento específico en personas con diagnóstico de hipertensión nocturna, ni tampoco evidencias de que tipo de entrenamiento logra mejores beneficios en el control de la PA por lo cual los objetivos de este estudio son:1- Describir si el entrenamiento estandarizado logra descensos de PA nocturna en pacientes con diagnóstico de HTN 2- Establecer cuál de los dos tipos de entrenamientos utilizados en este estudio HIIT o IRT logra mayores descensos de PA nocturna.

## MATERIALES Y METODOS

### Diseño

Ensayo clínico abierto aleatorizado a dos ramas con análisis antes y después de los 3 meses de intervención con ejercicio físico.

### Población

Se cribarán a todos las personas que hayan acudido a la unidad de enfermedades cardio metabólicas del hospital San Martín de La Plata, segundo nivel, para la evaluación de la presión arterial y hayan realizado un MAPA posterior a una entrevista con datos clínicos epidemiológicos y toma de presión arterial en consultorio según las normas actuales con equipos validados desde el momento de aprobación del protocolo hasta juntar el número de pacientes estimado.

Los participantes incluidos son derivados a la unidad de hipertensión para hacer una evaluación de presión arterial ambulatoria por su médico de cabecera. Las indicaciones para la realización del MAPA no fueron registradas de forma protocolizada, sus indicaciones generales van desde la confirmación de la hipertensión arterial en contexto de alguna medición elevada aislada, para descartar o confirmar el fenómeno de guardapolvo blanco o el diagnóstico de hipertensión, pacientes con sospecha de hipertensión enmascarada por factores de riesgo cardiovasculares, sospecha de variación de la presión arterial a lo largo del día.

### Selección de la muestra

#### Criterios inclusión

Pacientes entre 16 y 80 años que tenga en las cifras promedios de un MAPA válido en el período nocturno alguno de los siguientes:

- Presión arterial sistólica  $\geq 120$  mmHg
- Presión arterial diastólica  $\geq 70$  mmHg

#### Criterios Exclusión

- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida independientemente de las cifras de presión arterial de consultorio.

- Pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular con cifras elevadas ( $\geq 140/90$ ) en presión arterial de consultorio.
- Pacientes con cifras de presión arterial de consultorio  $\geq$  a 160/110 mmHg.
- Pacientes embarazadas o con puerperio menor a 3 meses.
- Pacientes que no puedan por incapacidad física realizar la intervención.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad neoplásica maligna activa en tratamiento.
- Pacientes con Enfermedad renal crónica con filtrado glomerular calculado por fórmula con valores de creatinina menores a 60 ml/min.
- Pacientes que se planea modificar el tratamiento farmacológico en los 3 meses subsiguientes.

#### Criterio de Eliminación

- Pacientes que en el seguimiento posterior a los 3 meses se inicie o modifique el tratamiento farmacológico.

La muestra será seleccionada de forma consecutiva de la población blanco previamente mencionada de acuerdo con si cumplen o no con los criterios de selección previamente mencionados a partir de la aprobación del protocolo por el comité de ética institucional y el seguimiento individual de cada paciente es hasta los 3 meses con la repetición del MAPA.

#### Recolección de datos

En la consulta inicial se evaluaron los antecedentes personales y familiares mediante una encuesta preestablecida y se realizaron mediciones antropométricas y de PA, para culminar con la colocación del MAPA ese mismo día.

El cuestionario que se utilizó para interrogar acerca de los antecedentes personales es una versión en español validada de la encuesta de factores de riesgo y antecedentes de la NIHSS 2014.

El protocolo que se realizó con cada paciente fue previamente publicado (Baffour-Awuah et al 2023) y es el siguiente:

La entrevista inicial de una duración aproximada de 15 minutos, incluye datos personales, epidemiológicos y sociales, antecedentes cardiovasculares personales y familiares del paciente, estado actual o pasado de tabaquismo, dislipemia, Diabetes y uso de drogas antihipertensivas y enfermedades crónicas, así como evaluación de la calidad de sueño habitual. Posteriormente se realiza la medición del peso corporal con ropas sueltas, sin calzado y medición de la talla mediante balanza (Femtom Omrom Healthcare). El peso será estimado en kilogramos (Kg) y la talla en metros (m). Se calculará el índice de masa corporal mediante la fórmula de peso/talla<sup>2</sup>. También se midió el perímetro de la cintura (PC) y el perímetro del cuello (PCuello). La posición del abdomen para medir el PC será relajada midiendo por encima de las crestas ilíacas. Mientras que el PCuello se midió por encima del cartílago cricotiroideo midiendo la totalidad de la circunferencia del cuello.

Una vez finalizado esta etapa, mediante enfermeras especialmente entrenadas en mediciones de la PA, se realizaron 3 mediciones de la PA, utilizando equipos automatizados validados (OMROM HEM 7120-7121) y manguito adecuado a la circunferencia del brazo cada paciente. Dichas mediciones se realizaron sin ropa que comprima el brazo, con el paciente con espalda apoyada, piernas sin cruzar y apoyadas en el suelo y sin que el paciente o el operador hablen. Se definió PA de consultorio (PAC) al promedio de estas 3 mediciones.

Inmediatamente después, se colocó el MAPA utilizando aparato oscilometrico validado (Spacelabs 90207-90277). Se programaron las mediciones cada 15 minutos durante el día y 20 minutos durante la noche. Los períodos diurno y nocturno fueron programados de acuerdo con el diario del paciente y se consideraron como válidos, aquellos estudios con más de 70% de las mediciones realizadas y al menos 1 medición por hora.

Finalmente se realizó la segunda visita a los tres meses con la recolección nuevamente de los datos de examen físico del paciente, la toma de presión arterial de consultorio y la nueva medición de MAPA ese mismo día.

#### Intervención:

Los pacientes se dividieron de forma aleatorizada simple con un secuencia aleatoria computarizada a través de una herramienta de la Universidad Nacional de La Plata en dos grupos bajo dos tipos distintos de entrenamiento de acuerdo con dos protocolos estandarizados previamente utilizados en la literatura.

Las personas que aceptaron participar del estudio asistieron al gimnasio de la unidad de enfermedades cardiometabólicas del HIGA Gral San Martín, durante tres meses consecutivos, con una frecuencia de dos veces por semana en la primer semana y luego tres veces por semana hasta finalizar el estudio

Ambos grupos, iniciaron cada sesión con un acondicionamiento previo (AP) de una duración de 5 a 8 minutos, que incluyó ejercicios de estiramiento, movilidad articular y desplazamientos con distintas variables, con el objetivo de preparar al paciente psíquicamente y fisiológicamente para la parte central. Finalizado el AP, el grupo HIIT realizó un entrenamiento de tipo cardiorespiratorio en una bicicleta ergométrica que consistió en intercalar intervalos de trabajo de intensidad alta (superior al 80% VO<sub>2</sub>máx.) con intervalos de pausa activa a una baja intensidad (40-50 % VO<sub>2</sub>máx.) durante un volumen determinado (Ver tabla 1). La intensidad del esfuerzo fue cuantificada a través de la fórmula de la frecuencia cardíaca de reserva [(FC máx - FC reposo) × % intensidad] + FC reposo, debido a su relación lineal con el consumo de oxígeno máximo (VO<sub>2</sub>máx.). Tanto la duración de los intervalos como de la pausa, la intensidad y el volumen tuvieron una progresión durante las doce semanas a los fines de respetar algunos de los principios del entrenamiento (duración, progresión, sobrecarga, especificidad, entre otros)

Se ma na nº	Mét odo men (min )	Volu men (min )	Nº de serie o s )	Inte rval o s )	Intensidad intervalo reserva/REP 75-80% VO2máx./FC reserva/REP 80-85% VO2máx./FC reserva/REP 80-85% VO2máx./FC reserva/REP	de us a (m in)	Pa sidad de pausa pausa pausa pausa pausa pausa pausa pausa pausa	Inten sidad de pausa pausa pausa pausa pausa pausa pausa pausa pausa	Ra tio de pausa pausa pausa pausa pausa pausa pausa pausa pausa	Frec uenc ia (sem ana)
1	Cont inuo	15	-	-	50-60% VO <sub>2</sub> máx/FC reserva/REP 3-4	-	-	-	-	2
2	HIIT -MI	15	5	1	75-80% VO2máx./FC reserva/REP 5-6	2	50%	1:2	2	
3-4	HIIT -MI	20	8	1	80-85% VO2máx./FC reserva/REP 6-7	1,3	50%	1:1	3	
5-6	HIIT -MI	20	10	1	80-85% VO2máx./FC reserva/REP 6-7	1	50%	1:1	3	

7-8	HIIT	24	6	2	85-90%	2	60%	1:1	3
	-MI				VO2máx./FC				
					reserva/REP 6-7				
9-	HIIT	24	4	3	85-90%	3	60%	1:1	3
10	-LI				VO2máx./FC				
					reserva/REP 6-7				
11-	HIIT	28	4	4	85-95%	3	60	1:0	3
12	-LI				VO2máx./FC		,75		
					reserva/REP 8-9				

Tabla 1. VO2Máx: consumo de oxígeno máximo; FCreserva: frecuencia cardíaca de reserva; REP: rate of perceived exertion; HIIT-MI: entrenamiento intervalado de alta intensidad de intervalos medios; HIIT-LI: entrenamiento intervalado de alta intensidad de intervalos largos; Ratio: relación trabajo-pausa

El grupo IRT, realizo una sentadilla contra la pared (SCP), sosteniendo la posición durante el tiempo que dure el intervalo de trabajo según protocolo (tabla 2). Para realizar SCP los participantes apoyaban la espalda contra la pared, separando el apoyo de los pies un ancho de hombros y desplazados unos centímetros hacia adelante, logrando que las piernas del paciente se encuentren en paralelo a la pared en donde apoya su espalda, y desde esa posición, debe descender la cadera hasta alcanzar la angulación deseada de la articulación de la rodilla según protocolo. El grado de flexión de la rodilla, se medirá a través de un goniómetro portátil, colocando el fulcro en el eje de la articulación femorotibial derecha, el brazo fijo en línea con el maléolo peroneo y el brazo móvil en línea con el trocante mayor del fémur, según indicaciones de la literatura (Wiles et al. 2017, 2018). Una vez, alcanzada la posición deseada, el participante debe mantener la posición respetando un patrón respiratorio de inhalación y exhalación, con los brazos colgando hacia los costados durante el tiempo deseado e intercalado con pausas activas de caminata. En la primera semana de ambos protocolos, se realizará una familiarización, en donde se les explicará todos los detalles técnicos de cómo realizar los ejercicios junto a su corrección para una correcta ejecución.

Semana nº	Angulación tensión	Nº de series	Tiemp o de tensión (min)	Pausa (min)	Ratio	Frecuencia (semanal)
1	135	-	-	-	-	2

2	135	10	30''	1,30	1:3	3
3	135	10	30''	1,30	1:3	3
4	135	7	1	2	1:2	3
5	135	5	1,30	2	0,75:1	3
6	125	7	1	2	1:2	3
7	125	5	1,30	2	0,75:1	3
8	115	7	1	2	1:2	3
9	115	5	1,30	2	0,75:1	3
10-11	115	4	2	2	1:1	3
12	115	5	2	2	1:1	3

Tabla 2

En ambos grupos durante la parte central se registró la tensión arterial sistólica, diastólica y media, junto a la frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y doble producto a los fines de garantizar la seguridad de los/as participantes que estén realizado el protocolo.

Luego de finalizar la parte central de la clase, ambos grupos, realizaron ejercicios de estiramiento a modo de finalización, en donde se pondrá el acento en los principales grupos musculares de miembro superior e inferior utilizando insistencias pasivas manteniendo la tensión durante 10-15 segundos una vez por grupo muscular durante los últimos 5-8 minutos.

Tamaño muestral:

Para el cálculo del N se tomó como referencia un ensayo clínico en pacientes con hipertensión nocturna (Chen et al 2022) donde se realizaron al menos 2 mediciones por MAPA de 24 horas (spacelabs) en 3 meses, y se reportaron los cambios del grupo intervención y del grupo control. El desvío estándar del cambio para la PAS NOCTURNA fue de 2.2 (+), con un cambio de 0.9 para el grupo control (Antes-Después). Otros estudios evaluaron un cambio de al menos 10 mmHg. Nuestro estudio para tener adecuado poder seleccionó un delta de 5 mmHg entre las medidas basales y de intervención como cambio clínico representativo antes-después. La correlación entre mediciones fue de 0.57 de acuerdo con estudios previos.

En función de ser medidas correlacionadas y considerando la correlación previamente mencionada, así como la magnitud de cambio, su varianza, un poder de 80% y un error alfa de 0.5 el N estimado corregido por correlación es de 8 pacientes para el cambio antes después de las PA ambulatorios. Para los otros resultados se especifica en anexos suplementarios.

#### Análisis estadístico

Todos los análisis principales se realizaron por intención de tratar.

Se realizó la descripción de la muestra para las variables categóricas como porcentaje e intervalo de confianza y para las variables cuantitativas según sea su distribución como media o mediana y desvió estándar o rango intercuartil según corresponda respectivamente.

El resultado principal se analizó como el promedio de presión arterial sistólica nocturno (PASN) pretratamiento se comparó con el promedio de PASN post-tratamiento a las 12 semanas por medio de la prueba de t para muestras pareadas como método paramétrico, en caso de no poder asumir distribución normal se utilizará el Wilcoxon signed Rank test.

Para el análisis antes y después se utilizó para otras variables cuantitativas mismos test mencionados y para las variables categóricas Test Chi2 modificado de McNemar y McNemar-Bowker, con corrección de continuidad de Yates en caso de que las casillas tengan frecuencias esperadas menor a 5 participantes.

Para los análisis secundarios entre grupos:

Para ver la diferencia al cambio de PAS Nocturna entre grupos HIIT vs IRT, se utilizó test de t para comparar ambas medias de cambio.

Se compararon otras variables con chi2 o Fisher si son categóricas o test de t/ Wilcoxon sum rank si son cuantitativas de acuerdo con distribución de las variables.

Para el análisis de los valores de PAS nocturna de MAPA finales se utilizó para ver efecto confundidor e interacción en un modelo con efectos marginales de las variables clínicas: sexo, IMC, edad, tratamiento antihipertensivo y el grupo de tratamiento.

#### Consideraciones éticas

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de iniciar su evaluación. El estudio fue diseñado y llevado a cabo siguiendo estándares éticos internacionales y fue aprobado por el comité de ética de investigación institucional de nuestro hospital (Protocolo No.: HSMLP2024/0155).

## RESULTADOS

Se realizó cribado en 182 pacientes, de los cuales 66 (36%) cumplió criterios de inclusión y se aleatorizaron. 28 pacientes se aleatorizaron a la rama IRT y 38 pacientes a la rama HIIT. 52 pacientes finalizaron el protocolo.

Se perdieron 14 pacientes (21%) totales. 5 pacientes que abandonaron el protocolo para la rama isométrica (18%) y 9 pacientes en la rama HIIT (23%). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los abandonos ( $p=0.555$ ).

De los 52 analizados la edad promedio fue de  $49 \pm 12$  años, IMC  $33 \pm 7$ , 38 (73%) eran mujeres y estaban en tratamiento antihipertensivo el 55% ( $n=28$ ) de ellas.

En consultorio hubo 21 (41%) pacientes con cifras de hipertensión o hipertensión no controlada. Y hubo un 57% (30) de pacientes que tenían hipertensión enmascarada o enmascarada no controlada.

El ejercicio de forma general logró descensos significativos en las cifras de consultorio (PAS diferencia de medias  $5.8 \pm 18$ ,  $p=0.032$  y PAD  $3.6 \pm 10$ ,  $p=0.017$ ), y en el ABPM, pero especialmente en los períodos nocturnos (PAS  $6.9 \pm 12$ ,  $p<0.001$  y PAD  $4.7 \pm 7$ ,  $p<0.001$ ), no siendo significativos los cambios en el período diurno. (PAS  $2.8 \pm 14$ ,  $p=0.155$  y PAD  $1.6 \pm 8$ ,  $p=0.139$ )

Comparando los cambios de PA en consultorio y en los diferentes períodos del ABPM por grupo, se observa que la rama de HIIT logra descensos de PA en consultorio más importantes en promedio y de forma significativa vs la rama IRT (PAS  $-10.6 \pm 21$  vs  $0.2 \pm 13$ ,  $p=0.040$  y PAD  $-6.9 \pm 11$  vs  $0.4 \pm 8$ ,  $p=0.012$ ). Los descensos en las cifras del ABPM en los diferentes períodos son más importantes en la rama HIIT, pero alcanzan la magnitud necesaria para ver la significancia estadística con esta muestra en los períodos nocturnos (PAS  $-10.3 \pm 12$  vs  $2.7 \pm 10$ ,  $p=0.021$  y PAD  $-6.5 \pm 7$  vs  $-2.5 \pm 6$ ,  $p=0.043$ ).

En el modelo marginal la diferencia en la caída entre ambos grupos HIIT vs IRT considerando la correlación de los resultados es de  $-5.61$  IC 95% (-13,1- 1,89,  $p=0.142$ ) a

favor del HIIT sin llegar a diferencias significativas; se ve como otras variables de ajuste no tuvieron diferencias

Para explorar si las intervenciones tenían diferente impacto en variables como edad, sexo o el IMC, se realizó la interacción de estas variables con el tiempo en el modelo marginal y se observó que no hubo diferencias significativas en el cambio en la PAS nocturna Sin embargo, el hecho de estar con tratamiento antihipertensivo mostró una mayor reducción en la presión arterial nocturna sistólica (-7,52 IC95% (-0.04- -14,993 p=0.049)

En el análisis por protocolo solo 35 (67%) de los pacientes cumplieron más del 75% de las clases. 21 (75%) pacientes el grupo HIIT y 14 (61%) el grupo IRT sin diferencias significativas p=0.552. Se observan diferencias cuantitativas con mayor descenso en la rama HIIT al igual que en el análisis por intención de tratar, pero solo significativas para la PAD ambulatoria nocturna.

## DISCUSION

Nuestro estudio muestra el ejercicio supervisado en personas con diagnóstico de hipertensión nocturna, logra eficacia clínica en el descenso en las cifras de PA nocturna. Asimismo, el entrenamiento con HIIT fue más eficaz que el IRT para lograr descensos de PA nocturna.

Uno de los puntos claves de innovación de este ensayo clínico está basado en la población reclutada, ya que si bien hay estudios en pacientes con diagnóstico de hipertensión y con evaluaciones de PA ambulatoria, el hecho de seleccionar directamente a aquellos pacientes que tienen hipertensión nocturna independiente de sus cifras de consultorio o su tratamiento aporta cuerpo de evidencia a la recomendación general de las guías de aplicar tratamiento no farmacológico a estos pacientes mostrando que tiene eficacia clínica el ejercicio. Esta población diferente a otros ensayos clínicos que evalúan el ejercicio, queda reflejada en el porcentaje de pacientes con hipertensión enmascarada (57%) que como sabemos la hipertensión nocturna es el principal fenotipo involucrado en ella (Banegas et al 2014).

En este ensayo clínico randomizado y con los protocolos establecidos para ambas ramas, mostro mejores beneficios del HIIT que el IRT en medidas tanto de consultorio como de

medidas ambulatoria. La magnitud reportada en este trabajo que llegan a cifras de ~7 mmHg en estas mediciones de 24 horas, son muy importantes y probablemente tengan un impacto clínico significativo, sabiendo que estas mediciones son las que mejor marcan el pronóstico cardiovascular a largo plazo (Dolan et al. 2005)

Si bien entrenamiento cardiorrespiratorio en general y en particular el HIIT tiene su principal beneficio en cuanto al aumento en los valores del VO<sub>2</sub>máx. en comparación al IRT pudiéndolo asociar con reducciones de la morbilidad cardiovascular y general como lo ha demostrado la evidencia (Wen et al. 2017, Myers, 2002) existen múltiples efectos de este tipo de entrenamiento que podrían ser el motivo del control y descenso de la PA en cifras ambulatorias, como por ejemplo el aumento de importantes sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico (ON); El factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) entre otros, a causa del estrés mecánico que ocasiona el flujo sanguíneo sobre el endotelio vascular (Shear Stress) al aumentar el gasto cardiaco y con ello la velocidad en la cual circula la sangre en el interior de los vasos sanguíneos [poner citas] la mejora en la dilatación dependiente del endotelio [poner citas] la mejora en el balance autonómico [poner citas] disminución del estrés oxidativo y el aumento concomitante de agentes antioxidantes [poner citas] aumento de sustancia angiogénicas que favorezcan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos [poner citas] y otros tantos beneficios que potencian el control y descenso de la PA: reducción del tono vasomotor; descenso de peso y en particular del tejido graso; reducción del estado inflamatorio; etc. [poner citas].

Por otro lado, el IRT caracterizado por una contracción muscular sostenida en un tiempo determinado sin cambios aparentes en la longitud muscular, si bien no ha podido dar cuenta en la mejora de los valores de VO<sub>2</sub>máx. ha demostrado importantes efectos vasodilatadores (Baffour-Awuah et al. 2023, Taylor et al. 2018, Wiles et al. 2017, 2018, Edwards et al. 2024), que son el fundamento de su utilización en el manejo y control de la PA en pacientes con HTA. Varios son los protocolos utilizados que han podido demostrar estos beneficios: agarre manual uni o bilateral generalmente utilizando un dinamómetro alcanzando intensidades que pueden ir del 30 al 50% de la contracción isométrica máxima voluntaria (CVMI); extensión de rodillas bilateral en máquinas de polea utilizando intensidades del 20% aprox. CVMI o el protocolo estudiado más recientemente, la sentadilla contra la pared, en donde se recomienda alcanzar intensidades del 95% de la frecuencia cardíaca pico. Sus principales fundamentos fisiológicos son: mejora del balance autonómico, mejora de los mecanismos dilatadores

dependientes del endotelio a nivel local, mejora del control neural vasomotor, etc. De todos modos, podría ser que sus efectos y mecanismos sobre la PA no tengan el mismo impacto que el entrenamiento de tipo cardiorespiratorio.

Como características de nuestro estudio surge que hay alrededor de 70% de participantes mujeres, lo cual se ha visto que tienen mejores respuestas vasculares al ejercicio (Bassareo et al 2020) así como también mejores reducciones en la mortalidad cardiovascular como respuesta al ejercicio (Ji H, et al. 2023), lo cual podría relacionarse con una mejor respuesta al HIIT de esta población, sin embargo, esto no se observó en el análisis multivariado y su interacción con el tiempo en el modelo marginal, por lo que no hubo una respuesta distinta de género dentro del estudio.

Las diferencias en las cifras de presión arterial encontradas en las ramas de HIIT vs IRT se vuelven a encontrar con lo realizado en el modelo marginal, ya que los valores absolutos de cambio son de importante magnitud y se mantienen alrededor de 5 mmHg para la PAS nocturna. La correlación de la variable resultado hace perder poder a la muestra y la p se vuelve no significativa sin embargo estos resultados refuerzan el estudio.

Con este modelo marginal también se ha probado la interacción con otras variables para ver si hubo respuestas distintas, no encontrándose diferencia en ninguna variable, a excepción de estar usando tratamiento farmacológico. En este caso, los pacientes con tratamiento farmacológico antihipertensivo, tenían una mejor respuesta al ejercicio alrededor de 7 mmHg; lo cual hace pensar en un efecto de sinergismo entre el uso de los fármacos y el ejercicio que ya se ha descripto en otros estudios (Naci H et al. 2019)

Como otro punto a analizar se observó una tasa de abandonos similar en ambas ramas por lo que no se puede adjudicar diferencias entre grupos en este aspecto. La adherencia a los protocolos de ejercicio en líneas generales fue baja (67%) si se compara con algunos ensayos clínicos que llegan ~80% a pesar de que hay mucha heterogeneidad con los estudios (Heisig J, et al. 2024), pero fue más que lo reportado en pacientes que tienen enfermedades crónicas (Sreedhara M et al. 2018) e incluso aquellos que asisten por su cuenta en real world evidence a gimnasios (Lopes S et al. 2021) por lo que cumple con un protocolo programado en un ensayo con controles. Cuando comparamos este aspecto entre ramas, el porcentaje de adherencia fue mayor para el HIIT (n=21 75 % vs 14, 60%) a pesar de que no fue significativo p=0.552; sin embargo, estas diferencias podrían ser tomadas como relevantes en contexto del número de pacientes de la muestra y estarían

relacionadas a lo reportado previamente en la literatura donde el HIIT puede tener mejor prevalencias de adherencia (Taylor JL et al. 2021)

En este sentido cuando se realiza el análisis por protocolo, la cantidad de pacientes resultó baja debido a la adherencia limitada en los protocolos, por lo cual el poder del estudio fue mas bajo que el esperado; aun así, se mantuvieron las diferencias previamente encontradas, la magnitud fue similar, y la PAD nocturna además mantuvo su significancia estadística a pesar del bajo numero de participantes, por lo cual mantiene y refuerza las conclusiones.

Además, este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse. En primer lugar, no se realizó una evaluación formal y protocolizada de posibles variables confusoras, como el consumo de alcohol, drogas o la alimentación, mediante encuestas validadas; sin embargo, al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado y no existir intervenciones sobre dichas variables a lo largo del estudio, el riesgo de sesgo derivado de este aspecto es reducido. En segundo lugar, la población incluyó únicamente pacientes de un hospital de segundo nivel, lo que podría limitar la generalización de los resultados; no obstante, el estudio responde a una pregunta clínica relevante en un grupo homogéneo para el cual no existen grandes ensayos previos. Por último, el tamaño muestral pudo resultar insuficiente para ciertos análisis específicos debido a limitaciones de poder estadístico; sin embargo, el número de participantes se calculó previamente para los objetivos principales y la mayoría de los análisis alcanzaron el poder estimado, salvo el análisis por protocolo

Como conclusiones el ejercicio programado en pacientes con diagnóstico de hipertensión nocturna es eficaz en lograr descensos de PA nocturna, y el entrenamiento con HIIT vs IRT logra mejores descensos de forma independiente a otras variables, pero con un mejor resultado en aquellos pacientes bajo tratamiento antihipertensivo, por lo que los resultados de este ensayo clínico avalan y dan cuerpo de evidencia a la recomendación de las guías acerca del ejercicio como terapéutica en este grupo de pacientes.

## Referencias

- Baffour-Awuah B, Pearson MJ, Dieberg G, Smart NA (2023). Isometric Resistance Training to Manage Hypertension: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* Apr;25(4):35-49. doi: 10.1007/s11906-023-01232-w
- Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, Martell N, García-Puig J, Deanfield J, Williams B. (2014) High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J.* Dec 7;35(46):3304-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehu016.
- Bassareo PP, Crisafulli A. Gender (2020) Differences in Hemodynamic Regulation and Cardiovascular Adaptations to Dynamic Exercise. *Curr Cardiol Rev.* 16(1):65-72. doi: 10.2174/1573403X15666190321141856
- Bertani RF, Campos GO, Perseguin DM, Bonardi JMT, Ferriolli E, Moriguti JC, (2018) Resistance exercise training is more effective than interval aerobic training in reducing blood pressure during sleep in hypertensive elderly patients. *J Strength Condition Res.* 32:2085–90.
- Blumenthal JA, Siegel WC, Appelbaum M. (1991) Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension. Results of a randomized controlled trial. *JAMA.* 266:2098–104.
- Boeno FP, Ramis TR, Munhoz SV, Farinha JB, Moritz CEJ, Leal-Menezes R, (2020) Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients. *J Hypertens.* 38:2501–9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spanish 2014 National Health Interview Survey (NHIS) Questionnaire [Internet]. Atlanta: National Center for Health Statistics; Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/nhis/1997-2018.htm>
- Chen Q, Cheng YB, Shen M, Yin B, Yi HH, Feng J, Li M, Li QY, Li Y, Wang JG. A (2020) Randomized controlled trial on ambulatory blood pressure lowering effect of CPAP in patients with obstructive sleep apnea and nocturnal hypertension. *Blood Press.* Feb;29(1):21-30. doi: 10.1080/08037051.2019.1686343. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31696741

Copyright 2019 UNLP, disponible en: <https://bolillero.med.unlp.edu.ar/index.php>

Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. (2005) Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 46:156–161

Edwards JJ, Coleman DA, Ritti-Dias RM, Farah BQ, Stensel DJ, Lucas SJE, Millar PJ, Gordon BDH, Cornelissen V, Smart NA, Carlson DJ, McGowan C, Swaine I, Pescatello LS, Howden R, Bruce-Low S, Farmer CKT, Leeson P, Sharma R, O'Driscoll JM. (2024) Isometric Exercise Training and Arterial Hypertension: An Updated Review. *Sports Med*. Jun;54(6):1459-1497. doi: 10.1007/s40279-024-02036-x

Hansford, H.J., Parmenter, B.J., McLeod, K.A. (2021) The effectiveness and safety of isometric resistance training for adults with high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 44, 1373–1384.

Hanssen H, Boardman H, Deisereth A, Moholdt T, Simonenko M, Kräkel N. (2022) Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a consensus document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 29:205–15. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa141>

Heisig J, Lindner N, Kornder N, Reichert W, Becker A, Haasenritter J, Viniol A, van der Wardt V. (2024) Adherence Support Strategies for Physical Activity Interventions in People With Chronic Musculoskeletal Pain-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Phys Act Health*. Nov 13;22(1):4-52. doi: 10.1123/jpah.2024-0099

Jamie Edwards, Anthony De Caux, James Donaldson, Jonathan Wiles, Jamie O'Driscoll (2022). Isometric exercise versus high-intensity interval training for the management of blood pressure: a systematic review and meta- analysis. *Br J Sports Med* 56:506–514. doi:10.1136/bjsports-2021-104642

Ji H, Gulati M, Huang TY, Kwan AC, Ouyang D, Ebinger JE, Casaletto K, Moreau KL, Skali H, Cheng S. (2024) Sex Differences in Association of Physical

Activity With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *J Am Coll Cardiol.* Feb 27;83(8):783-793. doi: 10.1016/j.jacc.2023.12.019

Kadoya M, Koyama H, Kurajoh M, Naka M, Miyoshi A, Kanzaki A, Kakutani M, Shoji T, Moriwaki Y, Yamamoto T, Inaba M, Namba M. (2016) Associations of Sleep Quality and Awake Physical Activity with Fluctuations in Nocturnal Blood Pressure in Patients with Cardiovascular Risk Factors. *PLoS One.* May 11;11(5):e0155116. doi: 10.1371/journal.pone.0155116. PMID: 27166822; PMCID: PMC4864358.

Katrina A. Taylor et al. (2018) Neurohumoral and ambulatory haemodynamic adaptations following isometric exercise training in unmedicated hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 36:000–000

Leanna M. Ross et al. (2016) High-intensity interval training (HIIT) for patients with chronic diseases. *Journal of Sport and Health Science* 5:139–144

Lopes S, Félix G, Mesquita-Bastos J, Figueiredo D, Oliveira J, Ribeiro F. (2021) Determinants of exercise adherence and maintenance among patients with hypertension: a narrative review. *Rev Cardiovasc Med.* Dec 22;22(4):1271-1278. doi: 10.31083/j.rcm2204134

Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, et al. Authors/Task Force Members:. (2023) ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* Jun 21. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub ahead of print. PMID: 37345492.

McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, (2024). ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. Erratum in: *Eur Heart J.* Apr 7;46(14):1300. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf031

Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, Blum MR, Sahoo SA, Nunan D, (2019) How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? a

network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. British Journal of Sports Medicine. 53:859–869. doi: 10.1136/bjsports-2018-09992

Organizacion mundial de la salud/Organización panamericana de la salud: Puntaje de riesgo cardiovascular 2019. Disponible en: <https://www.paho.org/cardioapp/web/#/description>

Paula A.B. Ribeiro et al. (2017) High-intensity interval training in patients with coronary heart disease: Prescription models and perspectives. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 60:50–57

Pescatello LS, Buchner DM, Jakicic JM (2019) Physical activity to prevent and treat hypertension: a systematic review. Med. Sci. Sports Exerc. 51:1314–23.

Ribeiro F, Teixeira M, Alves AJ, Sherwood A, Blumenthal JA. (2023) Lifestyle Medicine as a Treatment for Resistant Hypertension. Curr Hypertens Rep. Oct;25(10):313-328. doi: 10.1007/s11906-023-01253-5. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37470944

Romeo B Batacan et al (2016). Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. Br J Sports Med 0:1–12. doi:10.1136/bjsports-2015-095841

Sakhuja S, Booth JN, Lloyd-Jones DM, Lewis CE, Thomas SJ, Schwartz JE, Shimbo D, Shikany JM, Sims M, Yano Y, Muntner P. (2019) Health Behaviors, Nocturnal Hypertension, and Non-dipping Blood Pressure: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults and Jackson Heart Study. Am J Hypertens. Jul 17;32(8):759-768. doi: 10.1093/ajh/hpz017. PMID: 30715142; PMCID: PMC6636688.

Salazar MR, Espeche WG, Balbín E, Leiva Sisnieguez CE, Minetto J, Leiva Sisnieguez BC, Maciel PM, Stavile RN, Carbajal HA. (2020) Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension office blood pressure categories. J Hypertens. Mar;38(3):434-440. doi: 10.1097/HJH.0000000000002278.

- Sreedhara M, Silfee VJ, Rosal MC, Waring ME, Lemon SC. (2018) Does provider advice to increase physical activity differ by activity level among US adults with cardiovascular disease risk factors? *Fam Pract.* 35(4):420–425
- Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. (2020) Isolated Nocturnal Hypertension: What Do We Know and What Can We Do? *Integr Blood Press Control.* Apr 21;13:63-69. doi: 10.2147/IBPC.S223336. PMID: 32368135; PMCID: PMC7183347.
- Taylor JL, Holland DJ, Keating SE, Bonikowske AR, Coombes JS. (2021) Adherence to High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation: A REVIEW AND RECOMMENDATIONS. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* Mar 1;41(2):61-77. doi: 10.1097/HCR.0000000000000565
- Wen D, Utesch T, Wu J, Robertson S, Liu J, Hu G, Chen H. (2019) Effects of different protocols of high intensity interval training for VO<sub>2</sub>max improvements in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Sci Med Sport.* Aug;22(8):941-947. doi: 10.1016/j.jsams.2019.01.013.
- Wen D, Utesch T, Wu J, Robertson S, Liu J, Hu G, Chen H. (2019) Effects of different protocols of high intensity interval training for VO<sub>2</sub>max improvements in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Sci Med Sport.* Aug;22(8):941-947. doi: 10.1016/j.jsams.2019.0.
- Kunutsor SK, Kurl S, Khan H, Zaccardi F, Laukkanen JA. (2017) Associations of cardiovascular and all-cause mortality events with oxygen uptake at ventilatory threshold. *Int J Cardiol.* Jun 1;236:444-450. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.156
- Wiles JD, Goldring N, Coleman D. (2017) Home-based isometric exercise training induced reductions in resting blood pressure. *Eur J Appl Physiol.* Jan;117(1):83-93. doi:10.1007/s00421-016-3501-0.
- Wiles JD, Taylor K, Coleman D, Sharma R, O'Driscoll JM. (2018) The safety of isometric exercise. *Medicine (Baltimore).* Mar 9;97(10):e0105. doi:10.1097/MD.00000000000010105.