



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Carta científica

Eficiencia ventilatoria en respuesta al ejercicio máximo en pacientes con diagnóstico de COVID-19 persistente: un estudio transversal**Ventilatory efficiency in response to maximal exercise in persistent COVID-19 syndrome patients: a cross-sectional study****Sr. Editor:**

En la actualidad, el curso clínico de la infección por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) sigue siendo incierto, en particular por la variedad de síntomas crónicos durante las semanas o meses posteriores¹. Parámetros como la eficiencia ventilatoria y la capacidad de ejercicio no solo permiten valorar de manera objetiva la respuesta ventilatoria y funcional de un individuo, también aportan información pronóstica sobre el estado clínico de los pacientes, que tienen importantes implicaciones terapéuticas².

El objetivo del presente estudio es examinar en un contexto en el que todavía no se ha valorado la influencia de la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) persistente en parámetros de eficiencia ventilatoria y de capacidad de ejercicio, en comparación con un grupo de pacientes sin antecedentes de COVID-19. La muestra de este estudio exploratorio y observacional incluyó a 95 personas (el 77% mujeres) con diagnóstico de COVID-19 y síntomas leves o moderados no hospitalizados previamente y sin cardiopatía estructural o enfermedad pulmonar. Se consideró paciente con COVID-19 persistente el caso con un cuadro clínico compatible y positividad en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2. Además, debían tener síntomas persistentes 3 meses después de la infección, lo cual se valoró a través de un cuestionario semiestructurado, ya utilizado y validado

por un consenso de expertos internacionales, que incluía el autodiagnóstico de 21 síntomas relevantes 3 meses después de la infección (respuesta: sí o no)³.

El grupo de pacientes sin antecedentes de COVID-19 (n = 95; el 54% mujeres) no habían sufrido la infección por SARS-CoV-2 y se los escogió de la consulta de evaluación de la capacidad de ejercicio y de riesgo cardiometabólico de nuestro centro. Se realizaron una evaluación clínica y pruebas funcionales de calorimetría en reposo, ergoespirometría, función vascular y composición corporal. Además, se indagó por los niveles de actividad física informados por los pacientes. El comité ético del Hospital Universitario de Navarra aprobó el estudio y los participantes firmaron el consentimiento informado (PI_2020/140).

La fatiga crónica fue el síntoma persistente de mayor prevalencia (96,1%), seguida de cefalea (81,4%), pérdida de memoria (80,4%) y falta de concentración (79,4%), síntomas equivalentes a los observados en estudios previos^{4,5}. Los resultados obtenidos a partir del modelo lineal general univariado (ANCOVA), ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal, mostraron que el grupo con COVID-19 persistente presentó durante el ejercicio un menor valor de consumo de oxígeno y equivalentes metabólicos (MET), así como valores significativamente mayores de pulso de oxígeno, relación entre el consumo de oxígeno y la frecuencia cardiaca (VO_2/FC) en el primer umbral ventilatorio (VT_1) y carga máxima ($p < 0,01$). También se observaron diferencias significativas entre los grupos en el momento del VO_2 pico, y en la pendiente entre la ventilación pulmonar (VE) y la producción de CO_2 VE/VCO_2 ($d = 0,708$), la pendiente entre VE y O_2 ($d = 0,531$), vatios ($d = 0,436$), VE ($d = 0,257$), VO_2/FC ($d = 0,424$), MET ($d = 0,836$) y porcentaje de frecuencia cardiaca (FC) de la predicha ($d = 0,314$) (tabla 1). Cerca del 85% de los pacientes con COVID-19 presentaron un score de limitación ventilatoria media/alta (tabla 2).

Tabla 1
Características clínicas y parámetros ergoespirométricos de la población por grupos de estudio

| | COVID-19 (n=95) | Control (n=95) | d Cohen | p |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------|---------|
| <i>Características^a</i> | | | | |
| Sexo (mujeres/varones), n | 73/22 | 51/44 | – | – |
| Edad (años) | 47,37 (45,45-49,31) | 52,21 (49,84-54,60) | 0,441 | < 0,001 |
| Estatura (m) | 1,66 (1,64-1,68) | 1,66 (1,63-1,68) | 0,026 | 0,303 |
| Peso (kg) | 74,52 (71,30-78,42) | 71,27 (69,30-75,13) | 0,159 | 0,185 |
| Índice de masa corporal | 27,12 (25,99-28,26) | 26,03 (24,85-26,65) | 0,262 | 0,063 |
| Grasa total (%) | 38,93 (37,35-40,51) | 33,01 (31,13-34,88) | 0,686 | < 0,001 |
| Masa magra (%) | 58,9 (57,44-60,36) | 64,55 (62,80-66,31) | 0,707 | < 0,001 |
| AF (MET/min/semana) | 983,59 (754,73-1.212,47) | 1.732,77 (1.395,45-2.070,11) | 0,517 | < 0,001 |
| Niveles de actividad física (bajo/medio/alto), % ^b | 56/42/4 | 37/40/23 | – | < 0,001 |
| <i>Calorimetría en reposo^c</i> | | | | |
| Gasto calórico en reposo (kcal/día) | 1.511,13 (1.450,75-1.571,52) | 1.544 (1.484,87-1.605,01) | 0,150 | 0,434 |
| Gasto calórico por kg (kcal/día/m) | 20,37 (19,78-20,96) | 21,52 (20,99-22,04) | 0,349 | 0,005 |
| VO_2 (ml/min) | 222,97 (207,87-238,07) | 223,74 (214,99-232,50) | 0,014 | 0,932 |
| VCO_2 (ml/min) | 177,80 (170,65-184,95) | 180,73 (173,21-188,26) | 0,054 | 0,575 |
| Cociente respiratorio | 0,82 (0,80-0,83) | 0,81(0,80-0,82) | 0,175 | 0,396 |
| <i>Factores de riesgo^c, %</i> | | | | |
| Sobrepeso ^b | 33 | 47 | – | 0,006 |
| Obesidad ^b | 29 | 10 | – | 0,006 |

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.08.012>

0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 (Continuación)
Características clínicas y parámetros ergoespirométricos de la población por grupos de estudio

| | COVID-19 (n=95) | Control (n=95) | d Cohen | p |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------|--------|
| Presión arterial sistólica (mmHg) | 128,35 (125,26-131,44) | 133,18 (130,04-136,32) | 0,321 | 0,031 |
| Presión arterial diastólica (mmHg) | 83,83 (81,89-85,77) | 90,90 (77,68-104,13) | 0,138 | 0,280 |
| Presión arterial > 135/85 mmHg, % ^b | 60 | 63 | - | 0,721 |
| Score coronario | - | 214,68 (105,30-324,05) | - | - |
| Índice vascular corazón-tobillo | 6,86 (6,60-7,12) | 6,81 (6,38-7,24) | 0,340 | 0,848 |
| Índice tobillo-brazo | 1,11 (1,09-1,13) | 1,06 (1-1,13) | 0,123 | 0,248 |
| Respuesta cardiovascular ^c | | | | |
| VO ₂ en VT1 (ml/kg ⁻¹ .min ⁻¹) | 9,55 (8,96-10,14) | 11,02 (10,37-11,68) | 0,488 | 0,002 |
| VO ₂ en carga máxima (ml/kg ⁻¹ .min ⁻¹) | 21,30 (20,17-22,43) | 26,24 (25,01-27,48) | 0,825 | <0,001 |
| Pulso O ₂ VT1 (ml/latido) | 6,83 (6,34-7,32) | 8,42 (7,71-9,14) | 0,601 | <0,001 |
| Pulso O ₂ en carga máxima (ml/latido) | 10,92 (10,17-11,67) | 12,76 (11,56-13,97) | 0,505 | 0,007 |
| Vatios en VT1 | 42,73 (39,24-46,22) | 46,16 (42,33-49,98) | 0,199 | 0,203 |
| Vatios en carga máxima | 125,31 (118,12-132,50) | 140,81 (132,94-148,69) | 0,436 | 0,006 |
| FC en VT1 (lpm) | 105,83 (102,82-108,84) | 98,90 (95,36-102,25) | 0,472 | 0,004 |
| FC en carga máxima (lpm) | 148,15 (143,76-152,53) | 155,26 (150,21-160,30) | 0,257 | 0,042 |
| MET en VT1 | 2,73 (2,56-2,90) | 3,15 (2,97-3,34) | 0,504 | 0,001 |
| MET en carga máxima | 6,08 (5,76-6,40) | 7,71 (7,36-8,06) | 0,836 | <0,001 |
| Eficiencia ventilatoria ^c | | | | |
| Pendiente VE/VCO ₂ | 34,37(33,18-35,56) | 31,44 (30,58-32,30) | 0,737 | <0,001 |
| PECO ₂ basal (mmHg) | 21,65 (20,72-22,58) | 23,11 (22,33-23,88) | 0,463 | 0,021 |
| PECO ₂ en VT1 (mmHg) | 25,18 (24,26-26,10) | 26,79 (25,84-27,73) | 0,432 | 0,017 |
| PECO ₂ en carga máxima (mmHg) | 25,23 (24,37-26,09) | 27,48 (26,57-28,38) | 0,663 | <0,001 |
| VEVCO ₂ en VT1 | 33,24 (31,89-33,59) | 30,89 (30,04-31,74) | 0,491 | <0,001 |
| VEVCO ₂ en carga máxima | 34,64 (33,64-35,64) | 31,12 (30,02-32,22) | 0,708 | <0,001 |
| VEVO ₂ en VT1 | 36,59 (35,50-37,67) | 33,73 (32,54-34,92) | 0,531 | 0,001 |
| VEVO ₂ en carga máxima | 36,59 (35,50-37,67) | 33,73 (32,54-34,92) | 0,531 | 0,001 |
| VE en VT1 (l/min) | 21,72 (20,41-23,03) | 20,94 (19,50-22,37) | 0,121 | 0,439 |
| VE en carga máxima (l/min) | 60,93 (57,33-64,52) | 65,50 (61,56-69,44) | 0,330 | 0,101 |
| Pendiente OUES en carga máxima | 2.097,36 (1.933,54-2.261,18) | 2.301,02 (2.081,40-2.520,63) | 0,244 | 0,134 |
| Esfuerzo realizado ^a | | | | |
| Tiempo de ejercicio (min) | 13,05 (11,99-14,11) | 16,11 (14,69-17,53) | 0,594 | 0,001 |
| VO ₂ (≥ 85% predicho) ^b | 68,13 (64,92-71,35) | 85,02 (80,33-89,72) | 0,869 | <0,001 |
| FC (≥ 85% predicho) ^b | 86,29 (84,11-88,47) | 91,92 (89,54-94,33) | 0,314 | 0,005 |
| Cociente respiratorio en carga máxima | 1,05 (1,04-1,07) | 1,08 (1,07-1,10) | 0,329 | 0,010 |

AF: actividad física; FC: frecuencia cardiaca; MET: equivalentes metabólicos; OUES: pendiente de la eficiencia del consumo de O₂; PECO₂: presión espiratoria de CO₂; VO₂: consumo de oxígeno; VT1: primer umbral ventilatorio; VE/VCO₂: pendiente de la relación entre la ventilación pulmonar y el VCO₂; VEVC₂: equivalente ventilatorio del CO₂; VEVO₂: equivalente ventilatorio del O₂.

^a Datos presentados como media e intervalos de confianza (IC95%) sin ajustar o porcentaje según corresponda.

^b Datos presentados en porcentaje (%).

^c Datos presentados como media marginales e IC95%. Modelo lineal general univariante (ANCOVA), ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal. La prueba de ergoespirometría en cicloergómetro (Lode Excalibur Sport, Alemania) consistía en ascensos de carga en rampa progresivos, iniciando con 25 W e incrementando 25 W cada 2 min (cadencia de pedaleo, 50-60 revoluciones/min). Las variables VO₂ (ml/kg⁻¹.min⁻¹), pulso de oxígeno (VO₂/FC), parámetros (VE y VT, l/min⁻¹), equivalentes ventilatorios de O₂ y CO₂ (VEVO₂, VEVC₂) y presión espiratoria de CO₂ (PECO₂) se registraron en el primer umbral ventilatorio (VT1) y en carga máxima a partir del análisis de los flujos y las concentraciones de los gases respiratorios inhalados y exhalados en cámara de mezcla (QUARK CPET, Cosmed, Italia).

En estudios previos¹, los pacientes que han sufrido COVID-19 muestran valores de VO₂ pico un 35% menores (~15 ml/kg⁻¹.min⁻¹) en comparación con el grupo de control (~23 ml/kg⁻¹.min⁻¹) a los 30 días del alta hospitalaria. Debeaumont et al.⁴ informaron sobre parámetros de VO₂ y potencia máxima de, respectivamente, un ~80% y un ~90% de los valores previstos para la edad tras 6 meses del alta hospitalaria. De manera similar, los pacientes que sufrían síntomas persistentes de la COVID-19 tenían una reducción significativa del tiempo en la prueba de caminata 6 meses después del inicio de los síntomas⁵. En nuestra serie, el grupo de COVID-19 muestra valores de VO₂ pico un ~18% menores que los del grupo de control. También se observa un patrón combinado de alteraciones en los parámetros de eficiencia ventilatoria en el VO₂ en VT₁ (el

70 frente al 54%), una VE/VCO₂ anormal (el 46 frente al 36%) y un valor mínimo en la relación VE/VCO₂ (COP) anormal (el 11% frente a 0), lo que indica un mayor riesgo de deterioro funcional.

Hasta el momento, los mecanismos que explican la reducción de la capacidad de ejercicio en los pacientes con COVID-19 persistente son desconocidos, pero se ha hipotetizado que el exceso de adiposidad (como el expuesto en esta serie) y los bajos niveles de actividad física podrían explicar en parte las observaciones de este estudio¹. Tampoco se descarta el efecto miopático del SARS-CoV-2 como causa del deterioro funcional de los pacientes tras la COVID-19². No obstante, se necesitan estudios experimentales para corroborar tales afirmaciones^{2,4}. Las principales limitaciones de nuestro estudio radican en el número de pacientes incluidos, una

Tabla 2

Comparación de criterios ergoespirométricos y score de desempeño ventilatorio por grupos de estudio

| Criterios | Categorías | COVID-19 (n=95)* | | Control (n=95)* | | χ^2 | p |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|------|-----------------|-------|----------|-------|
| Inflexión VO ₂ en VT ₁ ^a | Normal > 11 (ml/kg/min) | 29 | (30) | 44 | (46) | 4,587 | 0,006 |
| | Alterado < 11 (ml/kg/min) | 67 | (70) | 51 | (54) | | |
| VE/VCO ₂ ^b | Normal < 34 (pendiente en grados) | 51 | (54) | 74 | (77) | 11,318 | 0,001 |
| | Alterado > 34 (pendiente en grados) | 44 | (46) | 21 | (23) | | |
| OUES ^c | Normal > 1.550 ml | 65 | (68) | 72 | (76) | 0,942 | 0,331 |
| | Alterado < 1.550 ml | 30 | (32) | 23 | (24) | | |
| COP ^d | Normal < 30 l | 85 | (89) | 95 | (100) | 8,550 | 0,003 |
| | Alterado > 30 l | 10 | (11) | 0 | 0 | | |
| Δ VO ₂ /FC VT ₂ frente a VT ₁ ^e | Normal > 0 | 92 | (97) | 89 | (94) | 0,467 | 0,494 |
| | Alterado < 0 | 3 | (3) | 6 | (6) | | |
| Score de desempeño ventilatorio ^f | Sin limitación | 14 | (15) | 29 | (31) | 9,847 | 0,007 |
| | Limitación media | 62 | (65) | 58 | (61) | | |
| | Limitación alta | 19 | (20) | 8 | (8) | | |

COP: *cardiorespiratory optimal point*; FC: frecuencia cardiaca; OUES: *oxygen uptake efficiency slope*; VCO₂: volumen de dióxido de carbono; VE: ventilación pulmonar; VO₂: consumo de oxígeno; VT₁: primer umbral ventilatorio; VT₂: segundo umbral ventilatorio.

^a El punto de inflexión del VO₂ expresado en ml/kg/min y estimado manualmente en la representación gráfica del VO₂ en el VT₁.

^b Eficiencia o clase ventilatoria derivada de la pendiente entre la VE y el VCO₂.

^c OUES pendiente de la eficiencia del VO₂.

^d COP estimado a partir del valor mínimo en la relación VE y VCO₂.

^e Diferencia del pulso de oxígeno entre VT₂ y VT₁, derivado de la relación VO₂/FC.

^f Score de criterios de desempeño ventilatorio se deriva de la suma de los criterios alterados a-e, y se clasifica posteriormente como: sin limitación ventilatoria (sin criterios alterados), limitación media (1-2 criterios alterados) y limitación alta (más de 3 criterios alterados).

Los valores expresan n (%).

mayoría de mujeres seleccionadas (característica propia del síndrome de la COVID-19 persistente) y en no disponer de medidas de la capacidad de ejercicio previa, limitación difícil de suplir dado el carácter emergente de la pandemia.

En este contexto, es fundamental que se realicen más investigaciones para comprender mejor las consecuencias a largo plazo de la COVID-19 en la capacidad funcional en todo el espectro de la enfermedad, especialmente en los mecanismos biológicos subyacentes que caracterizan su fisiopatología. Si se considera el papel central que tiene la capacidad de ejercicio en los pacientes con COVID-19 persistente, la rehabilitación con ejercicio podría ser fundamental en este escenario nuevo y poco conocido. Por ello, es crucial establecer estrategias de programas multicomponentes, que permitan una óptima recuperación de estos pacientes.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue subvencionado en parte por una ayuda (PID2020-113098RB-I00) correspondiente a la convocatoria de «Proyectos de I+D+i» de los programas estatales de generación de conocimiento y fortalecimiento científico y tecnológico del sistema de I+D+i orientada a los retos de la sociedad, en el marco del Plan estatal de investigación científica y técnica y de innovación 2017-2020.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido sustancialmente a la concepción y el diseño, la adquisición, el análisis y la interpretación de los datos, así como en la redacción, la revisión y el contenido intelectual del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Robinson Ramírez-Vélez^{a,*}, Nora García-Alonso^a, Gaizka Legarra-Gorgoñón^a, Sergio Oscoz-Ochandorena^a, Julio Oteiza^b y Mikel Izquierdo^a

^aNavarrabiomed, Hospital Universitario de Navarra (HUN), Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdiSNA, Pamplona, Navarra, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Navarra (HUN), Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdiSNA, Pamplona, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: robin640@hotmail.com (R. Ramírez-Vélez).

BIBLIOGRAFÍA

- Pleguezuelos E, Del Carmen A, Llorens G, et al. Severe loss of mechanical efficiency in COVID-19 patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12:1056–1063.
- Berenguel Senen A, Borrego-Rodríguez J, de Cabo-Porras C, Gigante-Miravalles E, Arias MÁ, Rodríguez-Padial L. Ergoespirometría en pacientes con disnea persistente tras la COVID-19. *REC CardioClinics*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2021.07.002>.
- Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun*. 2022;13:1957.
- Debeaumont D, Boujibar F, Ferrand-Devouge E, et al. Cardiopulmonary exercise testing to assess persistent symptoms at 6 months in people with covid-19 who survived hospitalization: a pilot study. *Phys Ther*. 2021;101:pzab099.
- Delbressine JM, Machado FVC, Goërtz YMJ, et al. The impact of post-COVID-19 syndrome on self-reported physical activity. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:6017.