

Artículo original

Readaptación funcional basada en ejercicio físico terapéutico en pacientes con COVID persistente (RECOVER)



Alejandro Berenguel Senén^{a,*}, Alejandro Gadella Fernández^a, Juan Godoy López^b, Javier Borrego Rodríguez^c, Manuel Gallango Brejano^a, Pedro Cepas Guillén^d, Carlos de Cabo Porras^a, Cristina Morante Perea^a, Esther Gigante Miravalles^a, Álvaro Serrano Blanco^a, Íñigo San-Millán Castrillón^e y Luis Rodríguez Padial^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España

^b Escuela Central de Educación Física, Ejército de Tierra, Toledo, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Alfredo Espinosa, Urduliz, Vizcaya, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^e Departamento de Fisiología y Metabolismo, Universidad de Colorado, Denver, Colorado, Estados Unidos

Historia del artículo:

Recibido el 24 de marzo de 2023

Aceptado el 26 de junio de 2023

On-line el 26 de julio de 2023

Palabras clave:

COVID-19

Síndrome de COVID persistente

Disnea

Rehabilitación cardiaca

RESUMEN

Introducción y objetivos: El síndrome de COVID persistente (SCP) es frecuente tras la infección aguda por SARS-CoV-2, y la intolerancia al ejercicio (IE) uno de los síntomas más frecuentes y limitantes. La evidencia reciente indica que el origen de los síntomas es periférico (muscular), por lo que el ejercicio físico podría ser un tratamiento eficaz. Este estudio evalúa la eficacia de un programa de ejercicio físico terapéutico (PEFT) en la mejora de la capacidad funcional de los pacientes con SCP e IE.

Métodos: Estudio aleatorizado, unicéntrico, controlado y abierto que compara un PEFT (grupo de intervención) con recomendaciones de actividad física estándar (grupo de control) en pacientes con SCP con IE. El grupo de intervención recibió 8 semanas de PEFT. El objetivo principal fue el cambio en la capacidad funcional medido mediante el consumo pico de oxígeno (VO₂ pico).

Resultados: Se incluyó a un total de 50 pacientes con SCP (el 73% mujeres; media de edad, 47 ± 7,1 años). El grupo de intervención presentó una mejora en el VO₂ pico del 15% (VO₂ pico inicial y final: 25,5 ± 7,7 y 29,3 ± 4,7 ml/kg/min; p < 0,001) y del 13,2% en valores del %VO₂ máximo predicho (el 92,1 ± 14,3% y el 108,4 ± 13,4%; p < 0,001), sin cambios significativos en el grupo de control. Todos los objetivos secundarios también mejoraron exclusivamente en el grupo de intervención: escalas de calidad de vida, potencia muscular desarrollada, potencia inspiratoria máxima, flexibilidad metabólica y porcentaje de grasa corporal.

Conclusiones: El PEFT mejora la capacidad funcional de los pacientes con SCP e IE.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Functional rehabilitation based on therapeutic exercise training in patients with postacute COVID syndrome (RECOVER)

ABSTRACT

Introduction and objectives: Postacute COVID syndrome (PACS) is common after acute SARS-CoV-2 infection. One of the most frequent and disabling symptoms is exercise intolerance (EI). Recent evidence suggests that EI in PACS has a peripheral (metabolic-neuromuscular) origin, suggesting that exercise training may be an effective treatment. The aim of this study was to assess the role a therapeutic physical exercise program (TPEP) in PACS with EI.

Methods: This single-center, open-label, randomized clinical trial compared an exercise training program (intervention group) with regular physical activity recommendations (control group) in patients with PACS and EI. The intervention group underwent an 8-week TPEP. The primary endpoint was improvement in functional capacity, assessed as the change in peak VO₂.

Results: We included 50 participants with PACS (73% women, mean age 47 ± 7.1 years). The intervention group showed a 15% improvement in peak VO₂ (peak VO₂ pre- and postintervention: 25.5 ± 7.7 mL/kg/min and 29.3 ± 4.7 mL/kg/min; P < .001) and a 13.2% improvement in predicted values (92.1 ± 14.3% and 108.4 ± 13.4%; P < .001). No significant changes in VO₂ values were observed in the control group. Unlike the

Keywords:

COVID-19

Postacute COVID syndrome

Dyspnea

Cardiac Rehabilitation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberenguel@gmail.com (A. Berenguel Senén).

✉ @alberenguel @doctorinigo @luisrpadiad @alegadella @JaviiBorrego @pedro_cepas

control group, the intervention group also showed improvements in all secondary outcomes: quality of life scales, muscle power, maximum inspiratory power, metabolic flexibility, and body fat percentage.

Conclusions: The program improved functional capacity in patients with PACS and EI.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

EE: ergoespirometría
GC: grupo de control
GI: grupo de intervención
IE: intolerancia al ejercicio
PEFT: programa de ejercicio físico terapéutico
SCP: síndrome de COVID persistente

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, en España se han infectado más de 13.500.000 personas¹. Se estima que un 10-30% presentan síntomas persistentes tras la fase aguda²⁻⁴. Se ha definido el síndrome de COVID persistente (SCP) como la persistencia de síntomas pasadas las primeras 12 semanas de la infección⁵. Su aparición es independiente de la gravedad del cuadro. La intolerancia al ejercicio (IE), referida como disnea de esfuerzo o astenia marcada, es uno de los síntomas más frecuentes y se relaciona con disminución de la calidad de vida⁶.

Desde el inicio de la pandemia, se registró un impacto cardiorrespiratorio heterogéneo, desde cuadros leves a graves, como tromboembolia pulmonar, miocarditis o fibrosis pulmonar⁷. Sin embargo, excluyendo a aquellos con cuadros graves, la amplia mayoría de los pacientes con SCP e IE no presentan alteraciones cardiorrespiratorias en el seguimiento⁸⁻¹¹.

La ergoespirometría (EE) es la prueba de referencia para la valoración funcional y el estudio de la disnea y la IE. Mediante la EE, nuestro grupo fue pionero al apuntar a un origen periférico de la IE en el SCP¹¹. Recientemente, un metanálisis que agrupa este y otros 37 estudios con EE e incluye a más de 2.000 pacientes con SCP refuerza la hipótesis de la deficiente utilización periférica de oxígeno como posibles mecanismos causales de la IE⁹. Uno de estos estudios⁸ utilizó la medición invasiva del O₂.

Se ha demostrado que el entrenamiento físico es la medida más eficaz para mejorar la utilización periférica del oxígeno gracias a una mejora en las funciones metabólica y neuromuscular. Además, diferentes estudios observacionales han demostrado que la rehabilitación mediante ejercicio en el SCP mejora el VO₂ pico y la fuerza¹². Sin embargo, hasta hoy, ningún estudio aleatorizado había evaluado mediante EE el impacto de un programa de entrenamiento físico terapéutico (PEFT) en pacientes con SCP e IE. El objetivo del estudio Readaptación funcional basada en ejercicio físico en pacientes con COVID persistente (RECOVER) es evaluar la eficacia de un PEFT en pacientes con SCP e IE.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio aleatorizado, unicéntrico, controlado y abierto que compara un PEFT (grupo de intervención [GI]) con recomendaciones de ejercicio según la guía de práctica clínica vigente¹³

(grupo de control [GC]). El protocolo fue aprobado por el comité de ética del centro. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento.

Selección de pacientes

Criterios de inclusión: *a)* adultos entre 18 y 65 años con antecedentes de COVID-19; *b)* síntomas compatibles con SCP pasadas 12 semanas tras la infección, entre ellos astenia o disnea de esfuerzo; *c)* asintomáticos previamente; *d)* ausencia de otra enfermedad que justifique los síntomas, y *e)* firma del consentimiento informado. Criterios de exclusión: *a)* limitación física o psíquica que impidiera participar en un PEFT, y *b)* ausencia de impedimentos para cumplir el PEFT.

Valoración basal, aleatorización y análisis estadístico

Se realizó una aleatorización 1:1 al GI o el GC. Después se practicaron a todos EE, medición de la presión inspiratoria máxima, análisis de composición corporal mediante bioimpedancia, valoración neuromuscular con perfiles de carga-velocidad utilizando transductores lineales (*encoders*) para diversos grupos musculares y evaluación mediante las siguientes escalas: Post-COVID-19 Functional Status (PCFS), EuroQol scale (EQ-5D-5L) y Patient Health Questionnaire 9 (PHQ9).

El tamaño de la muestra se calculó según estudios previos en SCP que mostraban disminución del VO₂ y otros que demuestran mejora aproximada del 12% del VO₂ pico tras un PEFT en otro tipo de poblaciones, mediante EE14, utilizando la prueba de la t de Student con un nivel de significación de 2 colas del 5%. Se necesitó a 18 pacientes en cada grupo (potencia > 80%).

Se hizo un análisis descriptivo utilizando como variables cuantitativas la media ± desviación típica o la mediana [intervalo intercuartílico], según el tipo de distribución. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencia y porcentaje. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para garantizar la normalidad de la distribución. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la t de Student o la de la U de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de la χ^2 o la de Fisher. Para todos los análisis, se utilizó un valor p de 2 colas < 0,05 como criterio de significación estadística. El análisis de datos se realizó por el método de intención de tratar, según la aleatorización. El *software* empleado fue STATA (V14.0, StataCorp, Estados Unidos).

Intervención

La descripción de la intervención de cada grupo se resume a continuación y en la [figura 1](#). Los pormenores del programa de entrenamiento se describen con detalle en el apartado «Protocolo de entrenamiento» del [material adicional](#).

Grupo de intervención

Los pacientes del GI realizaron un PEFT de 8 semanas que constaba de una parte presencial y otra, llevada a cabo por el paciente en el domicilio con monitorización a distancia (mediante

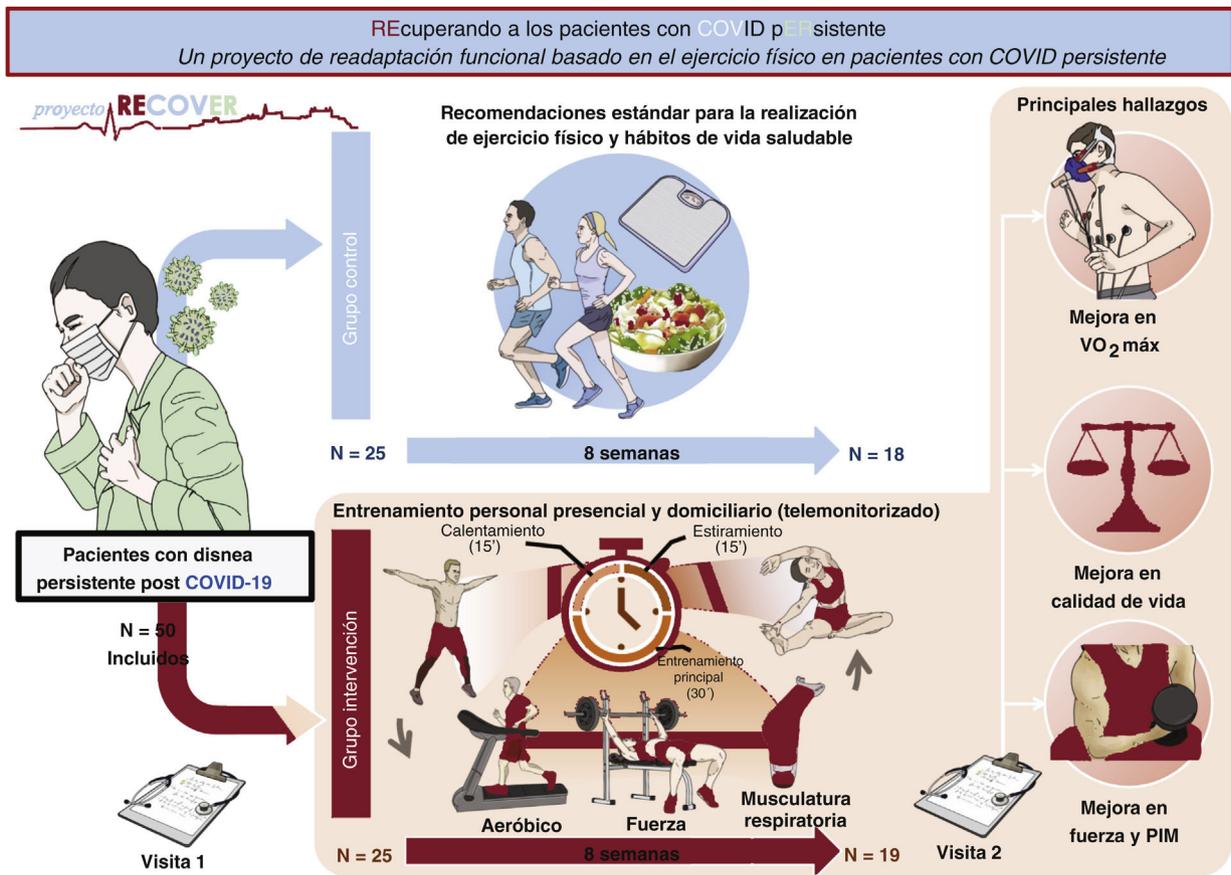


Figura 1. Figura central. Pacientes con síndrome post-COVID (SCP) con astenia o disnea con el ejercicio, sin alteración aparente del aparato cardiovascular o respiratorio. Se los aleatorizó a recomendaciones de estilo de vida y ejercicio estándar (grupo de control) o a un programa de ejercicio físico terapéutico (grupo de intervención) durante 8 semanas. Como resultado, se registraron exclusivamente en el grupo de intervención un aumento en el consumo de oxígeno (VO_2) pico y mejoras en las escalas de calidad de vida, las variables de fuerza y la musculatura respiratoria (PIM), así como en los parámetros de función mitocondrial. Las variables se mantuvieron estables en el grupo de control.

pulsómetros), que correspondía a los bloques de entrenamiento aeróbico extensivo (creciente intensidad y volumen del 40 al 65% de intensidad respecto al VO_2 pico y de 30 a 60 minutos) y de la musculatura respiratoria (2 sesiones diarias, 6 días de la semana). El ejercicio presencial incluía 3 aspectos:

- Entrenamiento neuromuscular guiado por velocidad (EGV). Se basa en hacer cada repetición a la máxima velocidad posible, que se evalúa mediante transductores lineales. En cada serie se permitió una pérdida de velocidad objetivo del 20% y hacia el final del programa, del 15%. La carga utilizada se incrementó progresivamente entre el 60 y el 80%.
- Entrenamiento interválico de alta intensidad. Se incluyó en una segunda fase del programa de intervención (semanas 4-8).
- Programa de ejercicios de la musculatura estabilizadora del tronco.

Grupo de control

Recibieron recomendaciones de ejercicio físico y hábitos saludables con base en las recomendaciones para la población general¹³. Tras 8 semanas de entrenamiento, todos los pacientes pasaron por una evaluación similar a la de la visita 1.

Objetivos

El objetivo primario fue el cambio del VO_2 pico en ml/kg/min y en porcentaje respecto al predicho. Los objetivos secundarios fueron: a) cambio en las escalas de calidad de vida (PCFS, EQ-5D-5L y PHQ9); b) cambio en la presión inspiratoria máxima, c) cambio en la capacidad neuromuscular evaluada mediante los perfiles carga-velocidad en los ejercicios de *squad* y *press banca*; d) cambio en el porcentaje de grasa corporal, y e) cambio en los parámetros de función mitocondrial: máxima oxidación de lípidos e hidratos de carbono y tiempo-carga al punto de agotamiento mitocondrial.

RESULTADOS

Características basales

Al inicio se valoró a 56 pacientes con SCP; finalmente se aleatorizó a 50 (25 por grupo). De estos, 18 del GI y 19 del GC completaron el protocolo (el 73% mujeres; media de edad, $47 \pm 7,1$ años) (figura 2). Ambos grupos estaban equilibrados respecto a las características basales (tabla 1).

La tabla 2 muestra los resultados de las variables obtenidas en la EE, así como las derivadas de las escalas de calidad de vida.

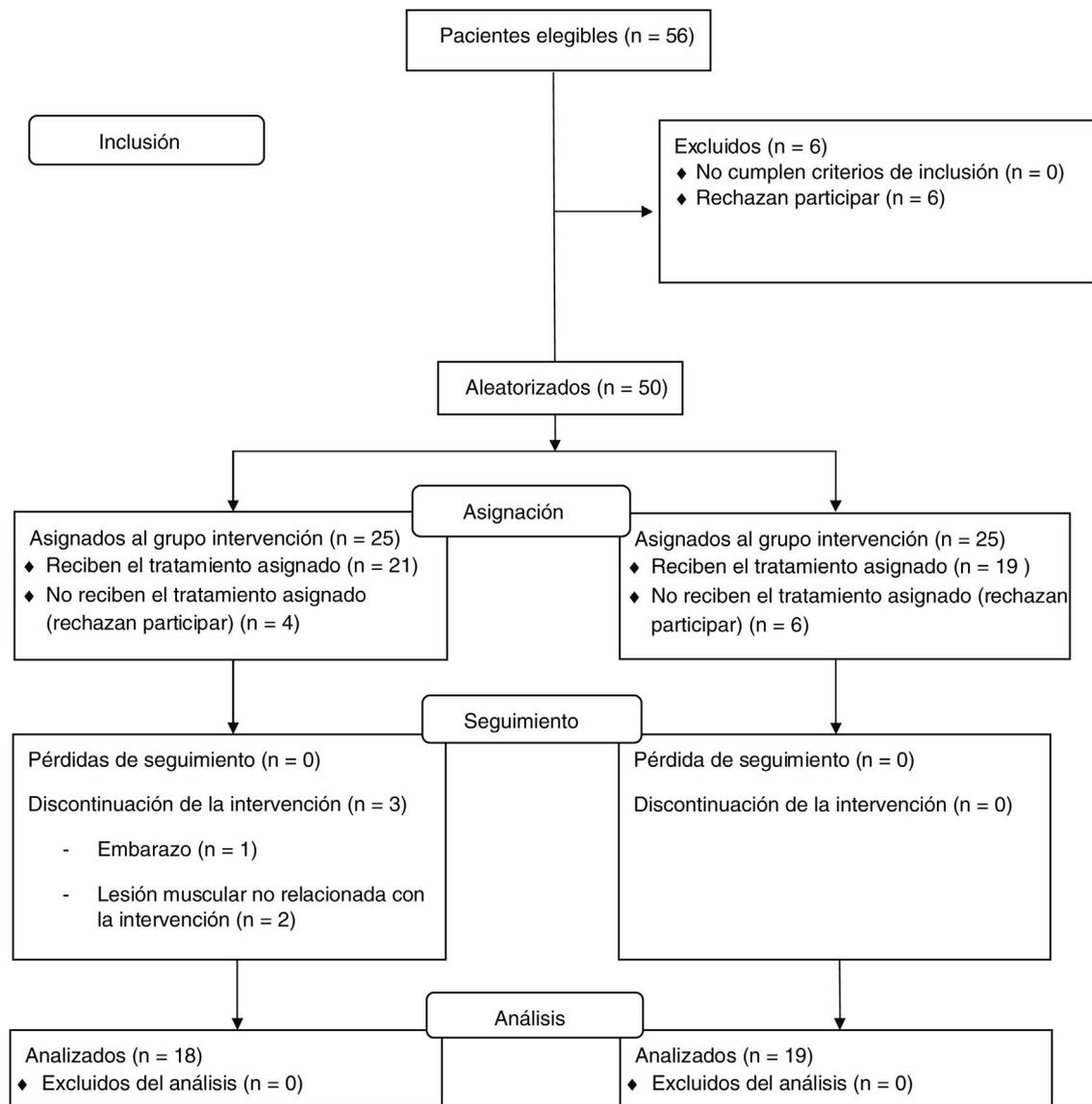


Figura 2. Diagrama de flujo que muestra la inclusión, la aleatorización, la asignación, el seguimiento y el análisis de los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados de objetivos primarios y secundarios

El cambio del VO_2 pico tras el PEFT en el GI mostró una mejora significativa del 15% (VO_2 pico basal frente a final, 29,3 frente a 29,3 ml/kg/min; $p < 0,001$). En valores predichos, se objetivó una mejora del % VO_2 máx. del 13,2% (% VO_2 máx. basal frente a final, el 94,1 frente al 108,4%; $p < 0,001$). Por su parte, el VO_2 pico en el GC se mantuvo sin cambios significativos (VO_2 pico basal y final, 25,2 frente al 24,8 ml/kg/min; $p = 0,46$; % VO_2 máx. predicho basal y final, el 94,4 frente al 91%; $p = 0,46$) (figura 1 y figura 3).

La mejora funcional representada por el VO_2 se correlacionó con mejoras en las escalas de calidad de vida (tabla 3). Otros objetivos secundarios como la presión inspiratoria máxima, la capacidad neuromuscular (*squad* y *press* de banca) y el porcentaje de grasa mejoraron tras la intervención en el GI con respecto al GC (tabla 4).

Mapa metabólico mitocondrial

El GI alcanzó el punto de agotamiento mitocondrial a mayores carga y frecuencia cardíaca ($p < 0,001$), sin cambios significativos

en el valor del MFO (tabla 1 del material adicional), lo que implica un mayor tiempo de utilización de grasas como sustrato durante el ejercicio, e incremento del área bajo la curva de oxidación de lípidos (oxFAT), lo que demuestra mayor eficiencia energética. Por su parte, se incrementó también la máxima oxidación de hidratos de carbono ($p < 0,001$). Mientras, ambos parámetros se mantuvieron estables en el GC. Estos resultados apuntan a la mejora de la flexibilidad metabólica en el GI.

DISCUSIÓN

El estudio RECOVER es el primer ensayo clínico aleatorizado que evalúa mediante EE el papel de un PEFT en pacientes con SCP e IE. Los hallazgos más relevantes son: a) el PEFT mejora la capacidad funcional evaluada mediante VO_2 pico en pacientes con SCP e IE; b) esta mejora se asocia con mejora de la calidad de vida; c) el PEFT mejora la fuerza y la composición corporal (porcentaje de grasa), y d) el PEFT se asocia con mejoras de la flexibilidad metabólica y la función mitocondrial estimada de manera indirecta mediante EE.

Tabla 1
Características basales

Variable	Todos los pacientes (n = 37)	Intervención (n = 18)	Control (n = 19)	p
Datos demográficos				
Edad (años)	47 ± 7,1	48,83 ± 7,0	45,17 ± 6,9	0,12
Mujeres	27 (73)	14 (77)	13 (69)	0,52
IMC	26,7 [23,7-31,3]	26,9 [23-29,6]	26,2 [25-32]	0,69
Antecedentes médicos				
Hipertensión arterial	5 (14)	2 (11)	3 (17)	0,63
Dislipemia	6 (17)	1 (6)	5 (25)	0,08
Diabetes mellitus	0	0	0	NA
Fumador activo	2 (6)	1 (6)	1 (6)	1,00
EPOC	3 (8)	1 (6)	2 (10)	0,54
Enfermedad renal crónica	0	0	0	NA
Características del SCP				
Tiempo a la infección por COVID-19 (días)	359,5 [321-588,5]	377 [334-588]	343 [309-589]	0,45
Tiempo de aislamiento por infección COVID-19 (días)	22 [20-30]	25 [20-40]	20 [19-30]	0,14
Síntomas de SCP				
Disnea	37 (100)	18 (100)	19 (100)	1,00
Hiposmia/anosmia	22 (61)	12 (67)	10 (56)	0,49
Dificultad de concentración	33 (92)	17 (94)	16 (89)	0,55
Mareo	34 (94)	16 (89)	18 (100)	0,15
Cefalea	33 (92)	16 (89)	17 (94)	0,55
Dolor articular	35 (97)	17 (94)	19 (100)	0,31
Depresión y ansiedad	17 (47)	9 (50)	8 (44)	0,74
Diarrea	20 (56)	8 (44)	12 (67)	0,18
Dolor torácico	31 (86)	15 (83)	16 (89)	0,63

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal; NA: no aplicable; SCP: síndrome de COVID persistente. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

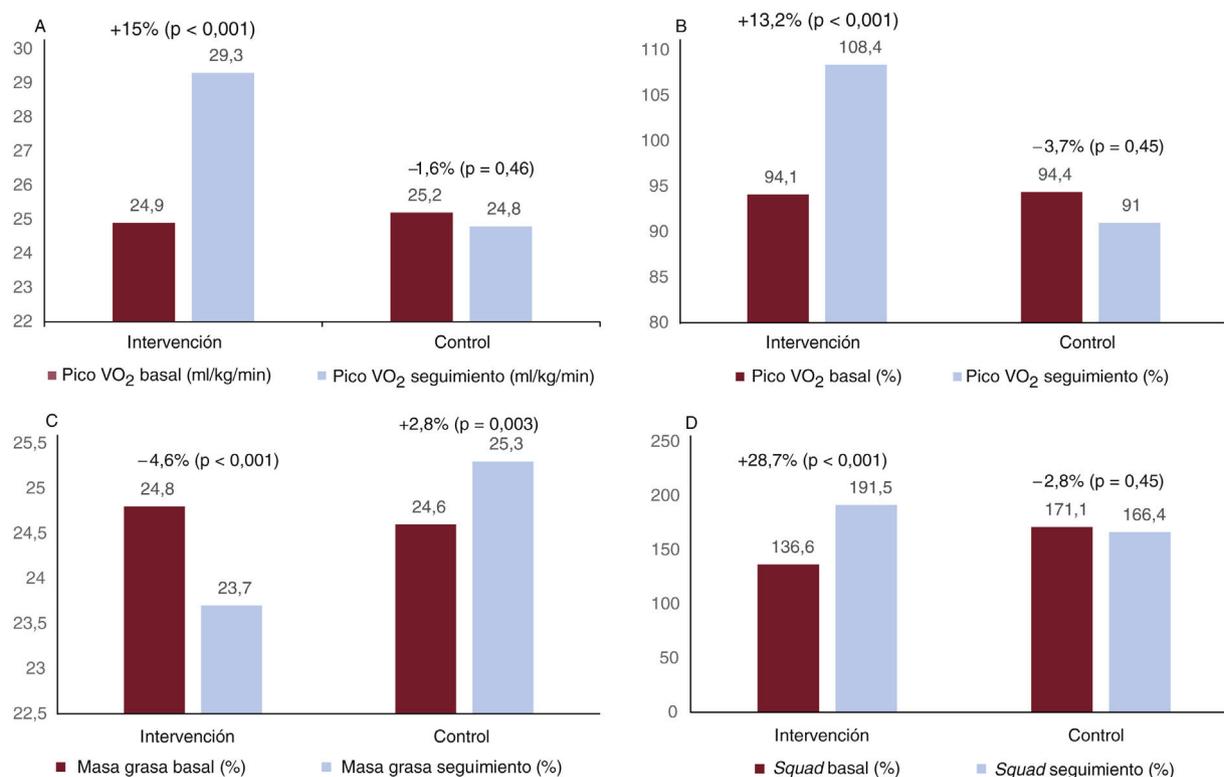


Figura 3. Resultados del objetivo primario (A y B) y ejemplos de objetivos secundarios (C, porcentaje de masas grasa; D, cambio en la curva carga-velocidad en la realización de *squad*). Los paneles muestran el cambio entre las visitas 1 y 2 de los grupos de intervención y de control. El panel A muestra el cambio en el consumo de oxígeno (VO₂) pico. El panel B, la evolución del VO₂ con respecto al porcentaje del VO₂ máximo predicho para su población según las ecuaciones de Wasserman/Hansen.

Tabla 2
Calidad de vida y datos de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Variable	Todos los pacientes (n = 37)	Intervención (n = 18)	Control (n = 19)	p
<i>Variables de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar</i>				
FVC (%)	103 [98,5-113,5]	108 [101-119]	100 [95-106]	0,03
FVC (l)	3,55 ± 0,65	3,50 ± 0,67	3,60 ± 0,65	0,62
FEV ₁ (%)	98 ± 12,4	100,2 ± 13	95,9 ± 11,7	0,31
FEV ₁ /FVC	86,9 ± 7	86,7 ± 8	87,2 ± 6	0,82
VO ₂ pico (ml/kg/min)	25 ± 6,6	24,9 ± 5,2	25,2 ± 7,9	0,86
%VO ₂ máx. (%)	94,2 ± 23,5	94,1 ± 17	94,4 ± 29,2	0,96
Tiempo de ejercicio (min)	7,2 ± 1,5	7,4 ± 1,4	6,9 ± 1,6	0,35
Gradiente VE/VCO ₂	28,8 ± 5,7	28,8 ± 4,2	28,9 ± 7	0,97
VT ₁ (ml/kg/min)	17 ± 3,3	17,1 ± 3,4	16,8 ± 3,2	0,79
VE (l/min)	66,9 ± 19,6	65,7 ± 14,8	68,3 ± 24,4	0,70
RER	1,1 [1,0-1,2]	1,1 [1,0-1,2]	1,1 [1,0-1,2]	0,46
FC máxima (lpm)	156,9 ± 14,9	156,8 ± 14,7	157,1 ± 15,7	0,97
PAS (mmHg)	141,5 [126,5-156]	138,5 [111-154]	143,5 [130-156]	0,31
<i>Variables de calidad de vida</i>				
Escala PCFS	3 [2-3]	3 [2-3]	3 [2-3]	0,71
Escala EQ-5D-5L	8 [7-9]	8 [7-9]	8 [6-10]	0,72
Escala PHQ9	10,6 ± 4,7	10,2 ± 4,3	11 ± 5,1	0,60

EQ-5D-5L: EuroQol scale; FC: frecuencia cardíaca; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; PAS: presión arterial sistólica; PCFS: *Post-COVID-19 Functional Status*; PHQ9: *Patient Health Questionnaire 9*; RER: cociente respiratorio; VE: ventilación por minuto; Gradiente VE/VCO₂: eficiencia ventilatoria; VCO₂: producción de dióxido de carbono; VO₂ pico: consumo de oxígeno máximo durante la prueba; VT₁: umbral ventilatorio 1; %VO₂máx.: porcentaje del consumo de oxígeno pico alcanzado con respecto al consumo de oxígeno máximo predicho.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

En nuestro estudio, se observó en el GI una mejora del 15% del VO₂ pico y el 13,2% del %VO₂máx. predicho, sin cambios significativos en el GC. Dicha mejoría en la capacidad funcional puede ser la causa de las mejoras en las escalas de calidad de vida.

El VO₂ basal fue del 94%, similar al descrito en casos leves y moderados tras 1 año de evolución^{11,14-17}. Dicho VO₂, superior al 80%, no excluye una limitación clínica significativa. Están descritas en la literatura diferencias entre los VO₂ predichos entre pacientes sintomáticos y asintomáticos (el 92 frente al 107,3%), lo que pone de manifiesto la relación entre los síntomas del SCP y el VO₂¹⁷. Además, la mejoría de los síntomas se relaciona con la mejora del VO₂ pico, que pone de manifiesto una mejora de la condición física probablemente deteriorada por el virus¹⁸. Sin embargo, con frecuencia el VO₂ pico persiste reducido 12 meses después de la

infección¹⁷. El VO₂ basal de nuestra muestra, cercano a la normalidad, refuerza la eficacia del PEFT, ya que, atendiendo al principio de Wilder, es más difícil encontrar diferencias significativas cuanto mejores sean los valores iniciales¹⁹. Asimismo, estratificando la muestra por el VO₂ basal (figura 4), se observa un gradiente de en las mejoras, pues mejoran más los pacientes con VO₂ basal más bajo.

En consonancia con otros estudios^{20,21}, se observan síntomas ansiosodepresivos, que se evaluaron mediante la escala PHQ-9, en la que se obtuvo una puntuación de 12,1 (depresión moderada). La funcionalidad se cuantificó con la escala PCFS, específica del SCP²², que comprende desde el 0 (ausencia de limitación) al 4 (limitación funcional grave). Ambos grupos presentaban una limitación de leve a moderada al inicio. El PEFT se asoció con una disminución de

Tabla 3
Objetivos

Variable	Intervención (n = 18)	Control (n = 19)	p
<i>Objetivo primario</i>			
VO ₂ pico (ml/kg/min)	29,3 ± 4,7	25,5 ± 7,7	< 0,001
%VO ₂ máx. (%)	108,4 ± 13,4	92,1 ± 14,3	< 0,001
<i>Objetivos secundarios</i>			
Escala PCFS	0 [0-1]	2 [0-2]	0,015
Escala EQ-5D-5L	6 [6-7]	7 [6-10]	0,01
Escala PHQ9	5 [4-9]	10 [5-14]	0,03
Presión inspiratoria máxima	105,4 ± 28,7	86,9 ± 28,3	< 0,001
Squad (% cambio)	47,1 [32,3-56,2]	3,8 [-3,2 a 8,6]	< 0,001
Masa grasa corporal (% cambio)	-4,47 [-5,3 a -3,1]	2,2 [0,71-5,3]	< 0,001

EQ-5D-5L: escala EuroQol; PCFS: *Post-COVID-19 Functional Status*; PHQ9: *Patient Health Questionnaire 9*; VO₂: consumo de oxígeno. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 4

Cambio de las variables de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, composición corporal y fuerza

Variable	Grupo intervención (n = 18)				Grupo control (n = 19)			
	Basal	Seguimiento	Cambio	p	Basal	Seguimiento	Cambio	p
<i>Variables de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar</i>								
FVC (%)	108 [101-119]	105 [99-116]	-2,9%	0,07	100 [95-106]	89 [81-96]	-12,3%	< 0,001
FVC (l)	3,50 ± 0,67	3,5 ± 0,7	0	0,68	3,6 ± 0,65	3,7 ± 0,88	+2,7%	0,65
FEV ₁ (%)	100,2 ± 13	99,2 ± 11	-1%	0,62	95,9 ± 11,7	95,2 ± 15,1	0	0,82
FEV ₁ /FVC	86,7 ± 8	85,7 ± 4	-1,1%	0,29	87,2 ± 6	84,7 ± 3,8	-2,9%	0,21
VO ₂ pico (ml/kg/min)	24,9 ± 5,2	29,3 ± 4,6	+15%	< 0,001	25,2 ± 7,9	24,8 ± 7,2	-1,6%	0,46
%VO ₂ máx (%)	94,1 ± 17	108,4 ± 13,4	+13,2%	< 0,001	94,4 ± 29,2	91 ± 13,9	-3,7%	0,45
VE/VCO ₂ slope	28,8 ± 4,2	27,8 ± 2,8	-3,5%	0,17	28,9 ± 7	31 ± 8	+6,8%	0,24
VT (ml/kg/min)	17,1 ± 3,4	17,1 ± 4,1	0	0,95	16,8 ± 3,2	16,3 ± 5	-3%	0,65
RER	1,1 [1,0-1,2]	1,2 [1,1-1,2]	+8,3%	0,87	1,1 [1,0-1,2]	1,1 [1-1,2]	0	0,26
Tiempo de ejercicio (min)	7,4 ± 1,4	8,8 ± 1,9	+15,9%	0,03	6,9 ± 1,6	7,7 ± 1,9	+10,4%	0,06
<i>Composición corporal y variables de fuerza</i>								
IMC	26,9 ± 4,6	26,8 ± 4,5	0	0,78	28,7 ± 6,6	29,2 ± 6,6	+1,7%	0,44
Peso (kg)	74,2 ± 15,3	73,5 ± 15,7	+1%	0,64	80,7 ± 20,4	82 ± 21	+1,6%	0,31
% masa grasa corporal	24,8 ± 8,1	23,7 ± 7,9	-4,6%	< 0,001	24,6 ± 10,3	25,3 ± 10,1	+2,8%	0,003
Squad (W)	136,6 ± 71,6	191,5 ± 96,8	+28,7%	< 0,001	171,1 ± 72,6	166,4 ± 77	-2,8%	0,43
Press bench (W)	103,1 ± 61,3	132,1 ± 64,6	+21,9%	0,002	187,6 ± 146,3	169,1 ± 109,7	-10,9%	0,16
Pull down (W)	180,1 ± 98,2	215,4 ± 99,9	+16,4%	< 0,001	337,8 ± 289,2	199,3 ± 128,4	-40,9%	0,02

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IMC: índice de masa corporal; RER: cociente respiratorio; VE: ventilación por minuto; VE/VCO₂ slope: eficiencia ventilatoria; VCO₂: producción de dióxido de carbono; VO₂ pico: consumo de oxígeno máximo durante la prueba; %VO₂ máx (%): porcentaje del consumo de oxígeno pico alcanzado con respecto al consumo de oxígeno máximo predicho.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

la ansiedad-depresión en el GI, mientras que se mantuvo en el GC. En cuanto a la funcionalidad, el PEFT consiguió una mejora significativa en la escala PCFS solo en el GI, probablemente debido al efecto del ejercicio en la plasticidad cerebral, al reducir la carga alostática derivada del periodo de convalecencia²³.

La afección periférica-neuromuscular es una de las principales hipótesis que explican el origen de la IE en pacientes con SCP^{9,24}. Distintas teorías tratan de dar respuesta a la etiopatogenia de la disfunción periférica, y nuestro grupo propone, con base en la evidencia actual y los hallazgos exploratorios que aquí se describen, la disfunción metabólica-mitocondrial como eje principal de la IE. Los pacientes con SCP presentan disfunción mitocondrial demostrada indirectamente mediante la tasa de oxFAT y la utilización del lactato (método descrito y validado por San Millán y Brooks²⁵) y, también recientemente, estudios de metabólica²⁶. Esta disfunción mitocondrial está presente incluso cuando se compara a los pacientes con SCP con enfermos con síndrome metabólico, pues presentan una menor tasa de oxFAT y una mayor acumulación de lactato a cargas menores de ejercicio²⁴. Se ha propuesto que el CD₁₄₇, una glucoproteína mitocondrial transmembrana de la superfamilia de las inmunoglobulinas, puede servir de puerta de entrada para el SARS-CoV-2 al ejercer como receptor en las células huéspedes para la *spike protein* del virus²⁷. A su vez, la CD₁₄₇ está implicada en la expresión en la superficie mitocondrial de los transportadores monocarboxilatos MCT₁ y MCT₄, encargados de transportar el lactato acumulado en el citosol al interior de la mitocondria o a otras células adyacentes para su posterior aprovechamiento como fuente de energía. Un bloqueo o saturación de la CD₁₄₇ por parte del virus podría suponer una menor expresión de los transportadores MCT₁ y MCT₄, lo cual conduciría indefectiblemente a la incapacidad mitocondrial de interiorizar y utilizar el lactato producido²⁸. Por lo tanto, un pobre aclaramiento del lactato en las células, sumado a la menor capacidad oxidativa de las grasas, conduciría a la disfunción mitocondrial, origen de los síntomas de IE y la incapacidad funcional.

Es conocido el efecto beneficioso del ejercicio físico en la dinámica mitocondrial, estimulando, por un lado, los procesos de fusión mitocondrial, mitofagia y biogénesis mitocondrial, y por otro la transformación de fibras musculares rápidas (tipo IIa), de metabolismo fundamentalmente glucolítico, en fibras lentas (tipo I), con una mayor capacidad oxidativa de los ácidos grasos. En nuestro estudio, si bien no se disponía de la determinación de lactato, se utilizó la oxCHO (oxidación de hidratos de carbono) como parámetro indirecto de la función glucolítica, que en su conjunto pusieron de manifiesto una mayor flexibilidad metabólica tras la intervención. A pesar de que no se modificó significativamente la máxima oxidación de lípidos, la mejora en la flexibilidad metabólica viene determinada por una utilización más eficiente de los lípidos durante el ejercicio, mediante la mejora del tiempo y la carga a la que se alcanza el punto de agotamiento mitocondrial (el área bajo la curva de oxFAT se incrementa en el ejercicio). La utilización preferente de los lípidos permite reservar la utilización de hidratos de carbono para ejercicios de mayor intensidad, lo cual demuestra una mayor eficiencia energética.

Sobre los aspectos metodológicos del entrenamiento, cabe destacar la utilización de un método de entrenamiento de fuerza novedoso en la clínica²⁹, proveniente del campo del rendimiento. En el campo del rendimiento físico, se está produciendo un cambio de paradigma en las últimas 2 décadas desde los entrenamientos de fuerza guiados por la carga (EGC), con base en una máxima repetición voluntaria, hacia métodos guiados por velocidad (EGV). Para ello, se emplean transductores lineales específicos que permiten medir en tiempo real la velocidad de cada repetición. La base de esta metodología consiste en que el individuo haga cada repetición a la máxima velocidad voluntaria posible. El número de repeticiones no está prefijado, sino que se ajusta a un porcentaje de pérdida de velocidad, es decir, al grado de fatiga que experimenta el paciente. Esto permite individualizar la carga en cada sesión en función del grado de mejora de la fuerza (pudiendo aplicar cargas mayores) y de la fatiga acumulada (reduciendo la carga); sin embargo, en el EGC la referencia es una RM estimada o de

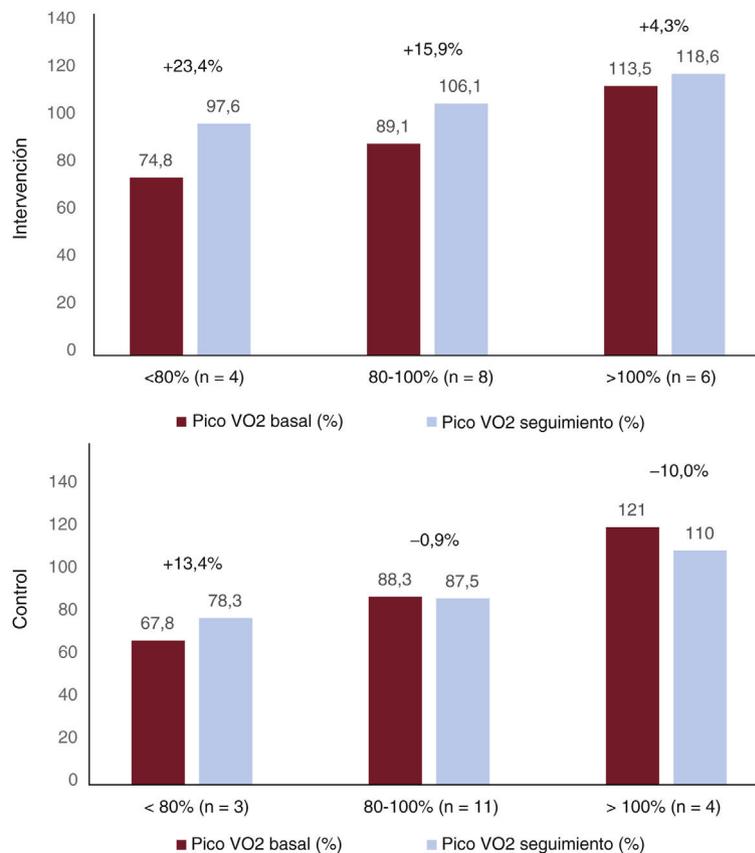


Figura 4. Cambio en el consumo de oxígeno (VO_2) pico en el seguimiento en función del VO_2 pico basal. Se muestra el cambio en el VO_2 basal y en el seguimiento de los grupos de control e intervención (en negrita, la diferencia porcentual). Existe un gradiente de mejora en función del VO_2 basal en el grupo de intervención, y obtienen mayor beneficio del programa de entrenamiento físico terapéutico los pacientes con menor VO_2 basal, aunque persiste la mejoría en todo el grupo de intervención.

realización determinada al inicio de la programación del entrenamiento, fija e invariable durante este. Ya a finales de los años noventa se describía que, para mejorar la fuerza, es crítico realizar estos ejercicios a una velocidad determinada, de modo que el EGV, si se prescribe adecuadamente, consigue mayor ganancia de fuerza que el EGC²⁹. Más allá de su mayor eficacia, uno de los aspectos más relevantes para su implementación es la posibilidad de individualizar y evaluar la fatiga en el EGV, lo que mejora la seguridad y evita el sobentrenamiento, tan relevante no solo para la mejora en la fuerza, sino para la consecución de la adherencia (aspecto vital en este contexto clínico).

El umbral ventilatorio 1 no cambió significativamente tras la intervención, en parte debido al diseño del PEFT, enfocado a la mejora del objetivo primario (VO_2 pico) y no tanto al trabajo en la zona 2, que repercute más directamente sobre él. Además, el umbral ventilatorio 1 estaba en un valores normales, hallazgo frecuente en el SCP, sobre todo si no se ha precisado hospitalización^{30,31}, por lo que es más difícil inducir cambios relevantes.

Además del entrenamiento de fuerza, el de la musculatura respiratoria ha demostrado una mejoría sintomática significativa en los pacientes con SCP³². En nuestro estudio, el PEFT incluyó entrenamiento de la musculatura respiratoria, y se observó una mejora significativa de la presión inspiratoria máxima de los pacientes del GI, lo que ayudó a su recuperación funcional y sintomática.

Además de las posibles causas de la IE en el SCP ya comentadas, la compleja y todavía desconocida fisiopatología del SCP puede incluir disfunción autonómica, hiperventilación desproporcionada para el grado de ejercicio, insuficiencia cronotrópica o desregulación inmunitaria, entre otras³³⁻³⁶. Que se trate de las entidades

propuestas u otros mecanismos fisiopatológicos está aún por dilucidar, así como si se trata realmente de un mecanismo exclusivo de la COVID-19 o común a una serie de enfermedades. Entender la fisiopatología de la IE en los pacientes con SCP permitiría encontrar tratamientos apropiados, pero por el momento los PEFT estructurados pueden ser el tratamiento de elección, dados los resultados esperanzadores de nuestro estudio.

Debido a la prevalencia del SCP, ofrecer PEFT en unidades específicas a todos los pacientes es imposible. Las unidades de rehabilitación cardiaca, dada su experiencia en la prescripción de PEFT, deberían tener un papel protagonista en el tratamiento del SCP. Para los pacientes sin acceso a estas unidades, el reto será estandarizar un PEFT domiciliario que incluya entrenamientos aeróbicos polarizados (baja y alta intensidad), de fuerza (sin maquinaria específica) y respiratorios, de manera que cualquier paciente pueda beneficiarse de nuestros hallazgos. La ausencia de ciertas tecnologías o de un entrenador se verá aminorada por la ventaja de mantener el programa más allá de las 8 semanas que duró nuestra intervención.

Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones que es necesario reconocer. Aun potenciado para encontrar diferencias con significación estadística, el tamaño de nuestra muestra es pequeño. En segundo lugar, inherente al tipo de ensayo clínico, existe el sesgo de voluntariedad. Por el último, tras el inicio del estudio se agregaron los parámetros de función mitocondrial como objetivo secundario.

CONCLUSIONES

Los PEFT en pacientes con SCP e IE mejoran la capacidad funcional evaluada mediante el VO₂. Se acompañan de una mejora en la percepción de calidad de vida, la fuerza, el porcentaje de masa grasa y los parámetros de función metabólica-mitocondrial (flexibilidad metabólica).

FINANCIACIÓN

Beca no condicionada de la Fundación Soliss.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores del manuscrito aceptan la plena responsabilidad de su contenido, tal como lo define el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. J. Godoy López y M. Gallango Brejano se encargaron del diseño y la aplicación del programa de entrenamiento. A. Berenguel Senén, A. Gadella Fernández, J. Borrego Rodríguez, P. Cepas Guillén, J. Godoy López y M. Gallango Brejano participaron en la escritura y la revisión del manuscrito. El resto de los autores contribuyeron en el diseño o el desarrollo del estudio.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El SCP es una enfermedad frecuente tras la infección aguda por COVID-19, cuyo síntoma más frecuente es la intolerancia al ejercicio. Los trabajos publicados demuestran que existe afeción neuromuscular periférica.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El estudio RECOVER es el primer ensayo clínico aleatorizado que evalúa mediante ergoespirometría el papel de un PEFT en pacientes con SCP. Se observa que es eficaz en la mejora de la capacidad funcional (medida mediante el cambio de VO₂), así como en la calidad de vida, la fuerza, los parámetros de función mitocondrial y la composición corporal.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.06.010>

BIBLIOGRAFÍA

- Ministerio de Sanidad. Profesionales: Situación actual Coronavirus. <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/situacionActual.htm>. Consultado 21 Dic 2022.
- Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021;51:1107–1120.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220–232.
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramírez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82:378–383.
- López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Rev Clin Esp*. 2022;222:241.
- Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28:1461–1467.
- Khawaja SA, Mohan P, Jabbour R, et al. COVID-19 and its impact on the cardiovascular system. *Open Heart*. 2021;8:e001472.
- Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent Exertional Intolerance after COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest*. 2022;161:54–63.
- Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, et al. Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:E2236057.
- Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J*. 2021;58:2100870.
- Berenguel Senén 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*. 2022;57:302.
- Barbara C, Clavario P, de Marzo V, et al. Effects of exercise rehabilitation in patients with long coronavirus disease 2019. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:e258–e260.
- Visseren FLJ, Mac HF, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.
- Barbagelata L, Masson W, Iglesias D, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Post-COVID-19 Syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2022;159:6–11.
- Skjørtén I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *Eur Respir J*. 2021;58:2100996.
- Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients with Unexplained Dyspnea Post-Coronavirus Disease. *JACC Heart Fail*. 2021;9:927–937.
- Durstenfeld MS, Peluso MJ, Kaveti P, et al. Reduced exercise capacity, chronotropic incompetence, and early systemic inflammation in cardiopulmonary phenotype Long COVID. *medRxiv*. 2023. <http://dx.doi.org/10.1101/2022.05.17.22275235>.
- Moulson N, Gustus SK, Scirica C, et al. Diagnostic evaluation and cardiopulmonary exercise test findings in young athletes with persistent symptoms following COVID-19. *Br J Sports Med*. 2022;56:927–932.
- Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: Pre-treatment value determines post-treatment response. *Eur Heart J*. 2015;36:576–579.
- Dosil Santamaría M, Ozamiz-Etxebarria N, Redondo Rodríguez I, Jaureguizar Alboniga-Mayor J, Picaza Gorrotxategi M. Impacto psicológico de la COVID-19 en una muestra de profesionales sanitarios españoles. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2021;14:106.
- Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res*. 2020;9:636.
- Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;56:2001494.
- Eöry A, Békési D, Eöry A, Rózsa S. Physical Exercise as a Resilience Factor to Mitigate COVID-Related Allostatic Overload. *Psychother Psychosom*. 2021;90:200–206.
- de Boer E, Petrasche I, Goldstein NM, et al. Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:126–129.
- San-Millán I, Brooks GA. Assessment of Metabolic Flexibility by Means of Measuring Blood Lactate. *Fat and Carbohydrate Oxidation Responses to Exercise in Professional Endurance Athletes and Less-Fit Individuals Sports Med*. 2018;48:467–479.
- Guntur VP, Nemkov T, de Boer E, et al. Signatures of Mitochondrial Dysfunction and Impaired Fatty Acid Metabolism in Plasma of Patients with Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Metabolites*. 2022;12:1026.
- Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:283.
- Kirk P, Wilson MC, Heddle C, Brown MH, Barclay AN, Halestrap AP. CD147 is tightly associated with lactate transporters MCT1 and MCT4 and facilitates their cell surface expression. *EMBO J*. 2000;19:3896–3904.
- González-Badillo JJ, Sánchez-Medina L, Ribas-Serna J, Rodríguez-Rosell D. Toward a New Paradigm in Resistance Training by Means of Velocity Monitoring: A Critical and Challenging Narrative. *Sports Med Open*. 2022;8:118.
- Clavario P, De Marzo V, Lotti R, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol*. 2021;340:113–118.
- Vonbank K, Lehmann A, Bernitzky D, et al. Predictors of Prolonged Cardiopulmonary Exercise Impairment After COVID-19 Infection: A Prospective Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:773788.
- McNarry MA, Berg RMG, Shelley J, et al. Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2022;60:2103101.
- Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:497.
- Baranauskas MN, Carter SJ. Evidence for impaired chronotropic responses to and recovery from 6-minute walk test in women with post-acute COVID-19 syndrome. *Exp Physiol*. 2022;107:722–732.
- Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, et al. Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors? *Front Physiol*. 2021;11:614590.
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in “long COVID”: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:E63–E67.