



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Valoración fisiológica y manejo de pacientes post-COVID con pruebas funcionales cardiopulmonares y de imagen normales



J. Montoliu Nebot^a, A. Iradi Casal^b, S. Cepeda Madrigal^c, G. Rissi^c, S. Sanz Saz^a, J.D. Molés Gimeno^a y L.M. Miravet Sorribes^{c,*}

^a Unidad de Medicina Deportiva, Servicio de Rehabilitación, Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, Castellón, España

^b Departamento de Fisiología, Universitat de València, Valencia, España

^c Sección de Neumología, Hospital Universitari de La Plana, Vila-real, Castellón, España

Recibido el 29 de febrero de 2024; aceptado el 24 de marzo de 2024

Disponible en Internet el 26 de junio de 2024

PALABRAS CLAVE

Síndrome post-Covid;
Prueba de esfuerzo
cardiopulmonar;
Resistencia orgánica;
Disfunción
metabólica;
Mitocondria;
Intolerancia al
esfuerzo

Resumen

Objetivo: Contribuir a dilucidar la fisiopatología de la disnea y de la intolerancia al esfuerzo en pacientes con síndrome post-COVID con pruebas funcionales y de imagen cardiopulmonares normales en reposo, a la vez que determinar su aptitud y el nivel de resistencia orgánica con el fin de individualizar los parámetros de trabajo para la rehabilitación física.

Material y métodos: Tras una anamnesis y exploración clínica en reposo, 27 sujetos ($50 \pm 11,9$ años) (14 mujeres) con síndrome post-COVID de más de 6 meses de evolución realizaron una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET) incremental, continua y máxima, con análisis de gases respirados y monitorización ECG continua, en un cicloergómetro de freno electromagnético. Los valores obtenidos fueron comparados con los de referencia, sexo y/o controles, usando los test chi-cuadrado, t de Student o ANOVA.

Resultados: Las exploraciones clínicas en reposo y las CPET fueron clínicamente normales, sin alteraciones cardiorrespiratorias relevantes, finalizando por agotamiento muscular de los miembros inferiores. Cabe destacar un IMC = $29,9 \pm 5,8$ kg/m² y un lactato basal de $2,1 \pm 0,7$ mmol/L. La valoración funcional de la resistencia orgánica mostró los siguientes resultados en relación con el VO_{2máx} predicho: 1) VO_{2máx} = $80,5 \pm 18,6\%$; 2) umbral ventilatorio 1 (VO_{2VT1}): $46,0 \pm 12,9\%$; 3) VO_{2VT2}: $57,2 \pm 16,4\%$; 4) tiempo de trabajo en acidosis: $5,6 \pm 3,0$ minutos, y 5) lactato máximo: $5,1 \pm 2,2$ mmol/L.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miravet.lui@gva.es (L.M. Miravet Sorribes).

Conclusiones: Las CPET identificó la limitación del metabolismo aeróbico y el aumento precoz del metabolismo glucolítico como causas de la disnea e intolerancia al esfuerzo, determinó la aptitud para la rehabilitación física, e individualizó la misma en función del nivel de resistencia orgánica.

© 2024 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

Post-Covid syndrome;
Cardiopulmonary
exercise test;
Endurance;
Metabolic
dysfunction;
Mitochondria;
Exertion intolerance

Physiological assessment and management of post-COVID patients with normal cardiopulmonary imaging and functional tests

Abstract

Objective: Contributing to elucidate the pathophysiology of dyspnoea and exertion intolerance in post-COVID syndrome patients with normal cardiopulmonary imaging and functional tests at rest, while determining their fitness and level of endurance in order to individualize working parameters for physical rehabilitation.

Material and methods: After an anamnesis and clinical examination at rest, 27 subjects (50 ± 11.9 years) (14 women) with post-COVID syndrome of more than 6 months of evolution performed a continuous maximal-incremental graded cardiopulmonary exercise test (CPET) with breath-by-breath gas-exchange monitoring and continuous ECG registration, on an electromagnetically braked cycle ergometer. The values obtained were compared with those of reference, gender or controls, using the Chi-square, t-Student or ANOVA test.

Results: The clinical examination at rest and the CPET were clinically normal and without adverse events. Reasons for stopping exercise were leg discomfort. It is only worth noting a BMI = 29.9 ± 5.8 kg/m² and a basal lactate concentration of 2.1 ± 0.7 mmol/L. The physiological assessment of endurance showed the following results relative to predicted VO_{2max}: 1) peakVO₂ = $80.5 \pm 18.6\%$; 2) VO₂ at ventilatory threshold 1 (VO₂VT1): $46.0 \pm 12.9\%$; 3) VO₂VT2: $57.2 \pm 16.4\%$; 4) working time in acidosis: 5.6 ± 3.0 minutes; and 5) maximum lactate concentration: 5.1 ± 2.2 mmol/L.

Conclusions: The CPET identified limited aerobic metabolism and early increase in glycolytic metabolism as causes of dyspnoea and exercise intolerance, determined fitness for physical rehabilitation, and individualized it based on the level of endurance.

© 2024 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El «síndrome post-COVID» es una entidad definida por la OMS que se da en individuos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 probable o confirmada, generalmente 3 meses después del inicio de la misma, con síntomas que duran al menos 2 meses y que no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo¹. Los síntomas son numerosos y variados² e incluyen, entre otros, disnea, fatiga física y mental, trastornos de tipo ansioso-depresivo e intolerancia al ejercicio. La incidencia descrita es muy variable, oscilando entre el 10%³ y el 80%⁴, y no parece estar relacionada con la severidad de la infección aguda⁵. Estos pacientes acuden a menudo a la consulta de atención primaria, desde donde son derivados a las consultas de neumología o cardiología, dada su sintomatología y los antecedentes clínicos de infección aguda por SARS-CoV-2, y las pruebas funcionales y de imagen a las que son sometidos son con frecuencia normales.

La fisiopatología, la historia natural y el tratamiento de este síndrome son aún poco conocidos, habiendo sido propuestos como mecanismos fisiopatológicos: 1) la existencia de una disfunción neurovegetativa², que sería responsable de la mayor parte de síntomas neurológicos, cardiovasculares y respiratorios; 2) una disfunción endotelial⁶; 3) una disfunción mitocondrial⁷⁻⁹, y 4) el desacondicionamiento físico, producido como consecuencia de la inmovilización durante la hospitalización junto a una mayor inactividad tras el alta debido a la disnea de esfuerzo¹⁰. En relación con este último punto, los trabajos que no han encontrado alteraciones cardiorrespiratorias relevantes que limitaran el esfuerzo^{11,12}, a pesar de la persistencia de los síntomas y de registrar un VO_{2max} bajo, han pensado en una alteración periférica que disminuyera la extracción y/o la utilización del O₂^{3,7,13}. La alteración del metabolismo oxidativo aeróbico muscular, sin alteraciones cardiorrespiratorias que la justificaran, indicaría un bajo nivel de resistencia orgánica, cualidad física que involucra al metabolismo energético y al

equilibrio ácido-base, a la vez que la aptitud para el trabajo físico rehabilitador.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (*cardiopulmonary exercise test* [CPET]) constituye la exploración de elección para la valoración clínica y funcional de estos pacientes^{14,15}, pues permite una evaluación integrada de las adaptaciones del aparato respiratorio y de los sistema cardiovascular y musculoesquelético al esfuerzo, lo que puede contribuir a esclarecer los mecanismos fisiopatológicos responsables de la disnea y de la intolerancia al ejercicio, a determinar su aptitud clínica para la rehabilitación física, y a individualizar la intensidad del trabajo durante dicha rehabilitación.

En consecuencia, planteamos el presente trabajo con los principales objetivos de: 1) contribuir a esclarecer los mecanismos fisiopatológicos de la disnea y la intolerancia al esfuerzo de estos pacientes; 2) determinar su eventual aptitud para el tratamiento físico rehabilitador; 3) valorar su nivel de resistencia orgánica, y 4) proporcionar parámetros individualizados de trabajo para la rehabilitación física.

Sujetos y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, realizado sobre una muestra lineal de 27 pacientes, diagnosticados de síndrome post-COVID de más de 6 meses de evolución, remitidos desde la sección de Neumología del Hospital La Plana de Vila-real a la Unidad de Medicina Deportiva del Consorcio Hospitalario de Castellón, entre septiembre de 2021 y junio de 2023, para la realización de una CPET por presentar disnea e intolerancia al esfuerzo, a pesar de la normalidad o cuasi normalidad de las pruebas funcionales y de imagen cardiopulmonares realizadas en reposo.

Tras la firma del correspondiente consentimiento informado, se realizó una anamnesis, con registro de los antecedentes clínicos personales y familiares, y una exploración física que incluyó: estudio antropométrico (talla, peso e índice de masa corporal [IMC]), auscultación cardiopulmonar, palpación de pulsos periféricos, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones (Cardiosoft®), toma manual de presión arterial (PA) (Prima Manometer®), espirometría simple y forzada (VyntusCPX®), pulsioximetría digital (Quirumed®) y determinación de lactato basal (Lactate Pro 2®).

Posteriormente, los sujetos realizaron una CPET incremental (calentamiento: 20-25 W/5 min; ejercicio: Δ 20-25 W/3 min; recuperación: 20-25 W/5 min), continua, y máxima, con análisis de gases respiración a respiración, monitorización ECG continua y pulsioximetría auricular (VyntusCPX®) en un cicloergómetro de freno electromagnético (Ergoline, VIAsprint 150P®). Se imprimió un ECG de 12 derivaciones en papel, se registró de forma manual la PA en el último minuto de cada estadio, al final de la prueba, y a los 10 minutos de la recuperación, y se determinó de nuevo el lactato en el primer minuto de recuperación. Se consideraron como criterios de prueba máxima: alcanzar una meseta en el VO_2 ($\text{VO}_{2\text{máx}}$), la frecuencia cardíaca (Fc) máxima predicha (220-edad), un cociente de intercambio respiratorio (RER) $> 1,1$, y/o signos de fatiga periférica (agotamiento muscular).

Tras la finalización de la prueba, se procedió a promediar por minuto y a imprimir de forma tabulada los datos registrados para su posterior análisis y valoración. A partir

Tabla 1 Resumen de criterios de normalidad en la CPET

FVC	$> 80\%$
FEV1	$> 80\%$
FEV1/FVC	$> 70\%$
MVV	$\text{FEV1} \times 35$
Reserva ventilatoria (rV)	$> 15\%$
Frecuencia respiratoria (BR)	< 60 rpm
Ti/Tt	$< 0,5$
Vd/Vt	$< 0,30$
IC	$> 90\%$ $\text{Fc}_{\text{máx}}$ predicha (220-edad)
HRR	$> 80\%$
PA máxima	$< 220/90$ mmHg
Δ PA sistólica	> 30 mmHg
$\text{Fc} \times \text{PA}$ sist	> 21.700
Pulso O_2	$> 80\%$
PaO_2	> 80 mmHg
$\text{P(A-a)}\text{O}_2$	< 35 mmHg
%Sat O_2	> 90
$\text{VO}_{2\text{máx}}$ o pico	$> 84\%$ del predicho
VT1	$> 40\%$ $\text{VO}_{2\text{máx}}$ predicho
VE/VCO_2 en VT2	< 35
VE/VCO_2 máximo	< 40

Fc: frecuencia cardíaca; $\text{Fc} \times \text{PA}$: doble producto; FEV1: flujo espiratorio en el 1.º segundo de la FVC; FEV1/FVC: cociente FEV1/FVC; FVC: capacidad vital forzada; HRR: porcentaje de reserva de frecuencia cardíaca; IC: índice cronotrópico; MVV: máxima ventilación voluntaria; PA: presión arterial; PaO_2 : presión parcial arterial de O_2 ; $\text{P(A-a)}\text{O}_2$: gradiente alvéolo-arterial de O_2 ; %Sat O_2 : porcentaje de saturación de la hemoglobina; Ti/Tt: cociente tiempo inspiratorio/tiempo total; Vd/Vt: cociente espacio muerto/volumen corriente; VE/VCO_2 : equivalente ventilatorio del CO_2 ; $\text{VO}_{2\text{máx}}$ o pico: consumo máximo de O_2 ; VT1: umbral ventilatorio 1; VT2: umbral ventilatorio 2.

Fuente: tomado de *ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing*¹⁴, Balady et al.¹⁵, Quanjer et al.¹⁸, Hansen et al.¹⁹ y Vilella et al.²⁰.

de dicho análisis se determinaron los siguientes parámetros metabólicos¹⁶: 1) *potencia aeróbica*, determinada por el $\text{VO}_{2\text{máx}}$ o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ (en adelante $\text{VO}_{2\text{máx}}$); 2) *capacidad aeróbica o de resistencia*, determinada por la zona de transición aero-anaeróbica, situada entre los umbrales ventilatorios 1 (VT1) y 2 (VT2), según el modelo trifásico de Skinner y McLellan¹⁷; 3) *capacidad anaeróbica láctica*, determinada a partir del tiempo trabajado y de las cargas desarrolladas tras cruzar el VT2, y 4) *potencia anaeróbica láctica*, determinada por la concentración máxima de lactato en sangre. Dado que la resistencia orgánica es una cualidad física que no posee dimensión y, por tanto, tampoco unidades de medida, los anteriores parámetros metabólicos se expresaron en función del tiempo (minuto), carga de trabajo (W), Fc (latidos/min = lpm), VO_2 (l/min, ml/kg/min y MET), % $\text{VO}_{2\text{máx}}$ medido, % $\text{VO}_{2\text{máx}}$ predicho, tiempo y W en acidosis (min y vatios), y concentración de lactato en sangre (mmol/l).

Las variables continuas se mostraron como media (X) \pm desviación estándar (DE), y las categóricas como frecuencias (n) y porcentajes (%). Los valores medidos se compararon con los de referencia^{14,15,18-20} (tabla 1), sexo y controles (n=33), formados por sujetos sanos deportistas que realizaron una CPET para valoración funcional. Para el estudio estadístico (Microsoft Excel 2010®) de las variables

Tabla 2 Resultado de las pruebas funcionales pulmonares en reposo

n = 27	FVC	FEV1	FEV1/FVC	DLCO	KCO
H. La Plana	102,8 ± 17,9	100,8 ± 17,9	80,4 ± 4,5	75,6 ± 8,7	89,6 ± 18,4
CHPCS	101,2 ± 18,9	101,7 ± 19,1	79,6 ± 4,4		

CHPCS: Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón; DLCO: prueba de difusión de monóxido de carbono; FEV1: flujo espiratorio en el 1.º segundo de la FVC; FEV1/FVC: cociente FEV1/FVC; FVC: capacidad vital forzada; H. La Plana: Hospital La Plana; KCO: factor de transferencia del CO.

Los resultados vienen expresados como media ± desviación estándar.

Tabla 3 Adaptaciones respiratorias al esfuerzo

n = 27	Reposo	VT1	VT2	Máximo
VE (l/min)	11,3 ± 3,9	25,6 ± 10,5	34,5 ± 12,0	64,9 ± 24,2
BR (rpm)	15,7 ± 4,9	23,0 ± 10,6	25,6 ± 9,8	37,6 ± 10,6
Vt _{ins} (l)	0,714 ± 0,228	1,158 ± 0,408	1,394 ± 0,492	1,803 ± 0,665
Ti (s)	1,59 ± 0,66	1,29 ± 0,43	1,18 ± 0,38	0,83 ± 0,26
Vt _{ins} /Ti (l/s)	0,507 ± 0,237	0,972 ± 0,388	1,260 ± 0,448	2,317 ± 0,921
Vt _{esp} (l)	0,732 ± 0,237	1,172 ± 0,411	1,411 ± 0,495	1,789 ± 0,654
Te (s)	2,48 ± 0,85	1,71 ± 0,84	1,51 ± 0,82	0,92 ± 0,25
Vt _{esp} /Te (l/s)	0,317 ± 0,131	0,797 ± 0,364	1,067 ± 0,397	2,041 ± 0,775
Tt (s)	4,07 ± 1,21	3,00 ± 1,18	2,69 ± 1,13	1,75 ± 0,48
Ti/Tt (%)	36,9 ± 9,8	44,1 ± 6,5	45,1 ± 5,7	47,2 ± 4,4
Vd/Vt	12,1 ± 5,7	14,0 ± 3,8	13,8 ± 3,8	14,4 ± 3,9
MVV (l/min)	102,5 ± 25,2	102,5 ± 25,3	102,5 ± 25,4	102,5 ± 25,5
rV (%)				37,0 ± 18,9
%VC				47,3 ± 12,9

BR: frecuencia respiratoria; MVV: máxima ventilación voluntaria (FEV1 × 35); rpm: respiraciones/minuto; rV: reserva ventilatoria; Te: tiempo espiratorio; Ti: tiempo inspiratorio; Ti/Tt: cociente Ti/Tt; Tt: tiempo total; Vd/Vt: cociente volumen espacio muerto/volumen corriente; VE: volumen minuto ventilatorio; VO₂máx: consumo máximo de O₂; VT1: umbral ventilatorio 1; T2: umbral ventilatorio 2; Vt_{esp}/Te: cociente Vt_{esp}/Te; Vt_{esp}: volumen corriente espiratorio; Vt_{ins}/Ti: cociente Vt_{ins}/Ti; Vt_{ins}: volumen corriente inspiratorio; %VC: fracción de la capacidad vital (Vt × 100/VC).

Los resultados están expresados como media ± desviación estándar.

continuas se utilizaron los test t de Student y ANOVA, mientras que para las variables categóricas se utilizó el test chi-cuadrado. El nivel de significación estadística se fijó en $p < 0,05$ y se expresó en el texto.

Este trabajo se realizó de conformidad con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki) para experimentos con seres humanos, con el consentimiento informado de los pacientes, y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

Resultados

Valoración clínica

La muestra estuvo formada por 27 sujetos (53,0 ± 11,9 años), distribuida en 13 varones (56,0 ± 11,9 años) y 14 mujeres (50,2 ± 10,0 años) ($p > 0,05$), de los cuales 14 requirieron ingreso hospitalario y 13 sufrieron un cuadro leve ($p > 0,05$).

La anamnesis y la exploración clínica en reposo no mostraron contraindicaciones para la CPET. La anamnesis mostró la persistencia de disnea, debilidad muscular y agotamiento precoz de más de 6 meses de evolución, que

aquellos pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular lo tenían controlado en el momento de la prueba, y que 8 pacientes (30%) tenían antecedentes o estaban padeciendo en ese momento trastornos de tipo ansioso-depresivo.

Los resultados del estudio antropométrico mostraron: 1) talla: 165,4 ± 8 cm; 2) peso: 82,0 ± 18,2 kg; IMC: 29,9 ± 5,8 kg/m². Distribuidos por frecuencias, solo 6 pacientes tuvieron un IMC ≤ 25,0 kg/m², 7 presentaron un IMC = 25,1-29,9 kg/m², 12 tenían un IMC = 30,0-39,9 kg/m², y 2, un IMC ≥ 40 kg/m². El porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad fue, por tanto, del 77,8% ($p < 0,05$).

La auscultación pulmonar en reposo fue normal. Los volúmenes y los flujos ventilatorios en reposo fueron normales y no diferentes a los registrados en el hospital La Plana ($p > 0,05$) (tablas 1 y 2), si bien 3 pacientes mostraron un patrón restrictivo leve en la espirometría basal (capacidad vital forzada [FVC]: 71%-76%). Durante la CPET, los volúmenes y los flujos respiratorios fueron normales, existiendo un patrón respiratorio regular. A la finalización de la prueba, la frecuencia respiratoria (BR) máxima, la reserva ventilatoria (rV), el cociente VE/VCO₂ en VT2 y al final de la CPET, y los valores del cociente Vd/Vt estuvieron dentro del rango de normalidad, no sufriendo el cociente Vd/Vt cambios significativos durante el esfuerzo ($p > 0,05$). Asimismo, las cinéticas de los valores de Vt_{ins} y Vt_{esp}, y de los cocientes

Tabla 4 Valoración funcional de la resistencia orgánica

n = 27	Base	VT1	VT2	Máximo
Tiempo (min)	0	2,9 ± 1,8	5,8 ± 3,0	11,4 ± 3,5
W (vatio)	0	25,0 ± 10,3	43,9 ± 26,0	95,2 ± 35,4
Fc (lpm)	71,4 ± 12,6	107,6 ± 17,6	119,0 ± 21,5	151,9 ± 20,0
VO ₂ (l/min)	0,322 ± 0,082	0,887 ± 0,343	1,089 ± 0,389	1,544 ± 0,512
VO ₂ (ml/kg/min)	4,0 ± 0,7	10,6 ± 2,7	13,2 ± 3,6	18,9 ± 4,1
VO ₂ (MET)	1,1 ± 0,2	3,0 ± 0,8	3,8 ± 1,0	5,4 ± 1,2
%VO _{2máx}	21,8 ± 5,2	57,8 ± 14,3	70,9 ± 14,0	100
%VO _{2máx} predicho				80,5 ± 18,6
VO ₂ /W (ml/vatio)		44,0 ± 38,5	38,4 ± 41,6	17,2 ± 6,6
VO ₂ /W teórico (ml/vatio)				15,8 ± 2,0
RER	0,88 ± 0,09	0,86 ± 0,07	0,98 ± 0,10	1,14 ± 0,10
VE/VO ₂	34,8 ± 6,2	28,8 ± 3,8	31,7 ± 3,8	41,8 ± 6,9
VE/VCO ₂	39,6 ± 4,6	33,6 ± 4,0	32,5 ± 3,9	36,9 ± 5,4
FeO ₂ (%)	17,42 ± 0,48	16,75 ± 0,58	17,04 ± 0,62	17,89 ± 0,60
FeCO ₂ (%)	3,11 ± 0,33	3,62 ± 0,41	3,72 ± 0,44	3,31 ± 0,55
PetO ₂ (mmHg)	114,8 ± 5,3	108,8 ± 6,8	112,5 ± 4,5	119,3 ± 5,3
PetCO ₂ (mmHg)	32,3 ± 3,8	36,0 ± 4,5	37,5 ± 4,5	33,0 ± 5,3
Lactato (mmol/l)	2,1 ± 0,7			5,1 ± 2,2

Fc: frecuencia cardiaca; FeCO₂: fracción espiratoria de CO₂; FeO₂: fracción espiratoria de O₂; lpm: latidos/minuto; MET: *metabolic equivalent of task*; PetCO₂: presión parcial final espiratoria de CO₂; PetO₂: presión parcial final espiratoria de O₂; RER: cociente de intercambio respiratorio (VCO₂/VO₂); VE/VCO₂: equivalente ventilatorio de CO₂; VE/VO₂: equivalente ventilatorio de O₂; VO₂: consumo de O₂; VO₂/W: eficiencia energética; VO_{2máx}: consumo máximo de O₂; VO_{2máx}: consumo máximo de O₂; VT1: umbral ventilatorio 1; VT2: umbral ventilatorio 2; W: carga.

Los resultados están expresados como media ± desviación estándar.

Vt_{ins}/Ti y Vt_{esp}/Te durante el esfuerzo, no sugirieron la existencia de importante fatiga respiratoria, siendo el cociente Ti/Tt < 0,5 al final de la CPET (tablas 3 y 4).

La auscultación cardiaca en reposo, la palpación de los pulsos periféricos, el ECG basal, el %SatO₂ y las cifras basales de PA fueron, asimismo, normales. Durante la CPET existió una buena adaptación eléctrica y hemodinámica al esfuerzo, registrándose un índice cronotrópico (IC), una reserva cronotrópica (HRR), pulso de O₂, PA sistólica y diastólica, doble producto y %SatO₂, dentro del rango de normalidad (tabla 5).

Finalmente, la concentración basal de lactato de los pacientes fue significativamente más alta que la de los controles (2,1 ± 0,7 vs 1,6 ± 0,3 mmol/l) (p < 0,001) (tabla 4).

A los 10 minutos de recuperación se registró una Fc = 98,0 ± 17,3 lpm y una PA = 113,1 ± 15,5/72,8 ± 8,1 mmHg.

Valoración fisiológica de la resistencia orgánica

La causa de finalización de las CPET fue en todos los casos el agotamiento muscular de los miembros inferiores, no produciéndose incidencias clínicas relevantes durante las mismas. Al término, todos los sujetos habían cumplido algún criterio de prueba máxima.

La W, la Fc y el VO₂ máximos predichos fueron de 126 ± 41 vatios, 167,0 ± 11,1 lpm y 1,935 ± 0,493 l/min, respectivamente.

Potencia aeróbica máxima

Minuto: 11,4 ± 3,5. W: 95,2 ± 35,4 vatios = 78,6 ± 1,8%W predicha (p < 0,005). Fc = 151,9 ± 20,0 lpm (91,0 ± 1,8%Fc_{máx}

predicha). VO_{2máx} = 18,9 ± 4,1 ml/kg/min = 1,544 ± 0,512 l/min = 5,4 ± 1,2 MET = 80,5 ± 18,6%VO_{2máx} predicho (p < 0,005). El cociente VO₂/W fue ligeramente superior al predicho, aunque sin significación estadística (p > 0,05) (tabla 4).

Capacidad aeróbica o de resistencia

Umbral ventilatorio 1 (VT1). Minuto: 2,9 ± 1,8. W = 25,0 ± 10,3 vatios. Fc = 107,6 ± 17,6 lpm. VO₂ = 10,6 ± 2,7 ml/kg/min = 0,887 ± 0,343 l/min = 3,0 ± 0,8 MET = 57,8 ± 14,3%VO_{2máx} = 46,0 ± 12,9%VO_{2máx} predicho.

Umbral ventilatorio 2 (VT2): Minuto: 5,8 ± 3,0. W = 43,9 ± 26,0 vatios. Fc = 119,0 ± 21,5 lpm. VO₂ = 13,2 ± 3,6 ml/kg/min = 1,089 ± 0,389 l/min = 3,8 ± 1,0 MET = 70,9 ± 14,0%VO_{2máx} = 57,2 ± 16,4%VO_{2máx} predicho.

La *transición aero-anaerobia* se efectuó, por tanto, durante el tiempo transcurrido entre el VT1 y el VT2 (tabla 4).

Capacidad anaeróbica láctica

Tiempo: 5,6 ± 3,0 min (rango: 5,8-11,4 min). W: 51,3 ± 25,2 vatios (rango: 43,9-95,2 vatios).

Potencia anaeróbica láctica

Lactatemia máxima: 5,1 ± 2,2 mmol/l (tabla 4).

Discusión

Determinar la aptitud física de una persona implica constatar la adecuada adaptación funcional de los diferentes aparatos y sistemas del organismo al ejercicio y, por tanto,

Tabla 5 Adaptaciones cardiovasculares al esfuerzo

n = 27	Reposo	VT1	VT2	Máximo
Fc (lpm)	71,4 ± 12,6	107,6 ± 17,6	119,0 ± 21,5	151,9 ± 20,0
Fc _{máx} predicha (lpm)				167,0 ± 11,1
IC (%)				91,0 ± 11,4
HRR (%)				84,6 ± 20,1
SatO ₂ (%)	98,4 ± 0,6	98,2 ± 1,2	98,2 ± 1,0	97,9 ± 1,5
VO ₂ /Fc (ml/beat)	4,6 ± 1,3	8,2 ± 2,9	9,1 ± 3,1	10,2 ± 3,0
VO ₂ /Fc predicho (ml/latido)				11,6 ± 2,8
% Pulso de O ₂ predicho				88,5 ± 16,8
PA sist (mmHg)	117,2 ± 15,2	125,7 ± 21,4	139,1 ± 25,7	167,8 ± 26,5
PA diast (mmHg)	77,0 ± 7,6	72,8 ± 8,2	73,9 ± 8,0	74,3 ± 6,8
Fc × PA sist	8305 ± 1397	13507 ± 2993	16672 ± 4499	25512 ± 5442

Fc: frecuencia cardiaca; Fc × PA sist: doble producto; HRR: reserva cronotrópica; IC: índice cronotrópico; lpm: latidos/minuto; PA diast: presión arterial diastólica; PA sist: presión arterial sistólica; SatO₂: saturación de la hemoglobina; VO_{2máx}: consumo máximo de O₂; VO₂/Fc: pulso de O₂; VT1: umbral ventilatorio 1; VT2: umbral ventilatorio 2.
Los resultados están expresados como media ± desviación estándar.

la ausencia de contraindicaciones para la realización del mismo. En este sentido, nuestros resultados mostraron la aptitud física de todos los pacientes, dado que, al contrario que en otros estudios^{3,11,12}, no encontramos disfunciones pulmonares o hemodinámicas relevantes que contraindicaran el ejercicio físico o que justificaran su limitada capacidad funcional (tablas 3, 4 y 5); sin embargo, y coincidiendo con aquellos, la adaptación al esfuerzo del metabolismo oxidativo aerobio fue pobre, pues el VO_{2máx} fue < 85% del predicho. No ocurrió lo mismo, sin embargo, con el metabolismo glucolítico, dadas la elevada lactatemia e hipocapnia basales (PetCO₂ < 35 mmHg) y la precocidad con que se cruzaron el VT1 (punto de tamponamiento isocápnic) y el VT2 (punto de compensación respiratoria)²¹, todo lo cual contribuye a explicar la disnea y la intolerancia al esfuerzo de estos pacientes.

En efecto, la disociación del ácido láctico implica que el organismo deba neutralizar y eliminar las cargas ácidas (H⁺) liberadas (VT1). Cuando se sobrepasa la capacidad de neutralización y eliminación de los H⁺ (VT2), estos se acumulan e inducen una acidosis metabólica que, además de limitar la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos^{7,22}, inhibe la actividad enzimática del metabolismo energético e interfiere en la contracción muscular al alterar la liberación de Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico y la interacción Ca²⁺-troponina C, todo lo cual es causa de fatiga y agotamiento. Por otra parte, una alta tasa glucolítica conlleva la depleción de los limitados depósitos musculares de glucógeno, lo cual también es causa de fatiga y agotamiento²³.

Existen estudios que han descrito un aporte normal asociado a una disminución de la extracción periférica de O₂^{3,7,13}, lo cual en nuestro caso estaría más relacionado con la existencia de un gradiente de presión de difusión pequeño entre la sangre y la fibra muscular que con alteraciones de la difusión a nivel del endotelio capilar tisular, dada la ausencia de alteraciones significativas de la difusión alvéolo-capilar (normalidad del %SatO₂) y del pulso de O₂ (tabla 5). En consecuencia, el bajo VO_{2máx} registrado sería consecuencia de una disminución de su utilización al final de la cadena de transporte de electrones más que de un déficit intracelular del mismo. En relación con el metabolismo

energético muscular²⁴, este hecho podría ser explicado por: 1) la existencia de un defecto en la reoxidación citoplásmica del NADH₂ (fallo de las lanzaderas de sustrato) y/o en el transporte intramitocondrial del piruvato formados durante la glucólisis, con lo que ambos metabolitos tendrían que acoplarse a la reacción citoplásmica que reduce el ácido pirúvico a ácido láctico y oxida el NADH₂ a NAD⁺ (glucólisis anaerobia) con el fin de evitar su acúmulo y, por tanto, el cese de la glucólisis por efecto de la ley de acción de masas; 2) la disminución del transporte intramitocondrial de piruvato disminuiría, a su vez, la tasa metabólica del ciclo de Krebs, como también lo haría una disminución de la actividad de sus enzimas²⁵, y 3) finalmente, una alteración en la cadena de transporte de electrones afectaría a la oxidación del NADH₂ proveniente tanto de la glucólisis como del ciclo de Krebs. Cualquiera de estos supuestos alteraría la fosforilación oxidativa y, por tanto, la resíntesis de ATP. En este sentido, algunos estudios han relacionado la mayoría de signos y síntomas de la infección aguda por COVID-19 con una disfunción mitocondrial generalizada^{26,27}, atribuida a la existencia de inflamación crónica y aumento del estrés oxidativo^{8,9}.

Por otra parte, el valor del VO_{2máx} se ha relacionado, además de con la aptitud para los esfuerzos de larga duración¹⁶, con el riesgo de mortalidad general²⁸, de tal forma que aquellos sujetos con una capacidad de ejercicio inferior a 5 MET son considerados de alto riesgo, en tanto que aquellos con un valor mayor de 8 MET los son de bajo riesgo. Los sujetos de nuestro estudio tuvieron un VO_{2máx} = 5,4 ± 1,2 MET (tabla 4), por lo que intentar normalizar su VO_{2máx} hasta 8 MET o, como mínimo, por encima del 85% del VO_{2máx} predicho debería ser una prioridad.

En cuanto a la baja capacidad o resistencia aeróbica (VT1 y VT2)²¹ registrada, esta estaría relacionada con la baja utilización del O₂ y con la escasa correlación entre la tasa de producción y la capacidad de neutralización y eliminación de los H⁺ producidos como consecuencia del aumento precoz del metabolismo glucolítico.

En relación con la capacidad anaeróbica láctica, el tiempo trabajado en acidosis por los sujetos de nuestro estudio estuvo en rango con el observado habitualmente en

gente sana, si bien las cargas de trabajo desarrolladas fueron inferiores (datos no publicados), lo cual sugiere la habituación de los pacientes a la misma dado que la tolerancia a la acidosis es entrenable²⁹, si bien su margen de mejora es limitado, pues la tolerancia a la acidosis también lo es.

Finalmente, la potencia anaeróbica láctica registrada fue baja (tabla 4). Teniendo en cuenta las concentraciones basales de lactato y el tiempo de trabajo en acidosis, lo lógico es pensar en una alta tasa de aclaramiento más que en una baja tasa de producción, pues el lactato constituye un importante sustrato energético durante el ejercicio físico³⁰.

Una vez determinada la aptitud física de los pacientes y su nivel de resistencia orgánica, lo lógico sería incluirlos en un programa de rehabilitación física con el fin de mejorar fundamentalmente la potencia y la capacidad aeróbicas, dada la relación de estos parámetros con el riesgo de mortalidad general²⁸, para lo cual podría aplicarse cualquiera de los métodos clásicos de entrenamiento de la resistencia orgánica²⁹. En este sentido, la determinación de la transición aero-anaeróbica permitió individualizar las W y Fc específicas para la rehabilitación física de nuestros pacientes, que oscilaron entre 25-45 vatios y 110-120 lpm, respectivamente.

Dadas las características de la muestra de nuestro estudio, a la rehabilitación física habría que añadir, además, la corrección del IMC, apoyo psicológico y, quizá, moduladores de la función mitocondrial^{8,9,27}, por lo que el tratamiento de estos pacientes debería ser multidisciplinar (físico, nutricional y psicológico).

Las limitaciones del presente trabajo provienen principalmente de: 1) el pequeño tamaño de la muestra; 2) no se realizaron determinaciones de la hemoglobina, gasometrías arteriales ni venosas, ni ecocardiografías de estrés, por lo que algunas deducciones se han realizado de forma indirecta; 3) los resultados no son extrapolables a todos los pacientes con síndrome post-COVID; no obstante, será la CPET la que establezca la eventual aptitud física de estos pacientes para la rehabilitación física y los parámetros de trabajo más adecuados en función de su nivel de resistencia orgánica, y 4) no presenta los resultados de la aplicación individualizada de la rehabilitación física propuesta, lo cual queda pendiente para otros trabajos.

Conclusiones

Las CPET identificaron la limitación del metabolismo oxidativo aeróbico y el aumento precoz del metabolismo glucolítico como principales mecanismos fisiopatológicos de la disnea y de la intolerancia al esfuerzo de los pacientes de nuestro estudio, determinaron su aptitud para la rehabilitación física e individualizaron los parámetros de trabajo de la misma en función del nivel de resistencia orgánica de cada paciente.

Consideraciones éticas

El presente trabajo se ha llevado a cabo de conformidad con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki) para experimentos con seres humanos, con el consentimiento informado de los pacientes, y ha sido

aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

Financiación

Ninguna. La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribución de los autores

Joaquín Montoliu Nebot, Antonio Iradi Casal, Luis Miguel Miravet Sorribes y José Daniel Molés Gimeno han participado en la planificación, redacción y corrección del trabajo. Sonia Cepeda Madrigal, Giuliana Rissi Castro y Sandra Sanz Saz han participado en la recolección de los datos y en la realización de las pruebas de esfuerzo, así como en la corrección del trabajo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:e102-7, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9).
2. Haloot J, Bhavaraju-Sanka R, Pillarisetti J, Verduzco-Gutierrez M. Autonomic dysfunction related to postacute SARS-CoV-2 syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2023;34:563-72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2023.04.003>.
3. Norweg A, Yao L, Barbuto S, Nordvig AS, Tarpey T, Collins E, et al. Exercise intolerance associated with impaired oxygen extraction in patients with long COVID. *Respir Physiol Neurobiol.* 2023;313:104062, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2023.104062>.
4. Ostrowska M, Rzepka-Cholasińska A, Pietrzykowski Ł, Michalski P, Kosobucka-Ozdoba A, Jasiewicz M, et al. Effects of multidisciplinary rehabilitation program in patients with long COVID-19: Post-COVID-19 rehabilitation (PCR SIRIO 8) study. *J Clin Med.* 2023;12:420, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12020420>.
5. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Baccelli A, Pitari F, Brambilla E, et al. Severity does not impact on exercise capacity in COVID-19 survivors. *Respir Med.* 2021;187:106577, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106577>.
6. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2022;20:138, <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>.
7. Sakellaropoulos SG, Ali M, Papadis A, Mohammed M, Mitsis A, Zivzivadze Z. Is long COVID syndrome a transient mitochondrialopathy newly discovered: Implications of CPET. *Cardiol Res.* 2022;13:264-7, <http://dx.doi.org/10.14740/cr1419>.
8. Joris M, Pincemail J, Colson C, Joris J, Calmes D, Cavalier E, et al. Exercise limitation after critical versus mild COVID-19 infection: A metabolic perspective. *J Clin Med.* 2022;11:4322, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11154322>.
9. Nunn AVW, Guy GW, Brysch W, Bell JD. Understanding long COVID. Mitochondrial health and adaptation — old

- pathways, new problems. *Biomedicines*. 2022;10:3113, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10123113>.
10. Skjørtén I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, Brønstad E, Rasch-Halvorsen Ø, Einvik G, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *Eur Respir J*. 2021;58:2100996, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00996-2021>.
11. Aparisi A, Ladrón R, Ybarra-Falcón C, Tobar J, San Román JA. Exercise intolerance in post-acute sequelae of COVID-19 and the value of cardiopulmonary exercise testing — a mini-review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:924819, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.924819>.
12. Schwendinger F, Knaier R, Radtke T, Schmidt-Trucksäss A. Low cardiorespiratory fitness post-COVID-19: A narrative review. *Sports Med*. 2023;53:51–74, <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-022-01751-7>.
13. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, Cullinan M, Lutchmansingh DD, Gulati M, et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 2022;161:54–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.010>.
14. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:211–77, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>.
15. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:191–225, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>.
16. Rodríguez, Guisado FA, Aragonés Clemente MA. Valoración funcional de la capacidad de rendimiento físico. En: González Gallego J, editor. *Fisiología de la actividad física y del deporte*. 1.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1992. p. 237–78.
17. Skinner JS, McLellan TM. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport*. 1980;51:234–48, <http://dx.doi.org/10.1080/02701367.1980.10609285>.
18. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40:1324–43, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080312>.
19. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129 2 Pt 2:S49–55, <http://dx.doi.org/10.1164/arrd.1984.129.2P2.S49>.
20. Vilella M, Vilella A, Barlera S, Franzosi MG, Maggioni AP. Prognostic significance of double product and inadequate double product response to maximal symptom-limited exercise stress testing after myocardial infarction in 6296 patients treated with thrombolytic agents. GISSI-2 Investigators. Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Am Heart J*. 1999;137:443–52, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70490-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70490-4).
21. Wasserman K, Whipp BJ, Koyle SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*. 1973;35:236–43, <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.1973.35.2.236>.
22. de Boer E, Petrache I, Goldstein NM, Tod Olin J, Keith RC, Modena B, 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;205:126–9, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202108-1903LE>.
23. Green HJ. Mechanisms of muscle fatigue in intense exercise. *J Sports Sci*. 1997;15:247–56, <http://dx.doi.org/10.1080/026404197367254>.
24. Mayes PA. Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. En: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editores. *Bioquímica ilustrada de Harper*. 23.ª ed. México: Manual Moderno; 1994. p. 143–55.
25. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure. Relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation*. 1991;84:1597–607, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.84.4.1597>.
26. Srinivasan K, Pandey AK, Livingston A, Venkatesh S. Roles of host mitochondria in the development of COVID-19 pathology: Could mitochondria be a potential therapeutic target? *Mol Biomed*. 2021;2:38, <http://dx.doi.org/10.1186/s43556-021-00060-1>.
27. Alfarouk KO, Alhoufie STS, Hifny A, Schwartz L, Alqah-tani AS, Ahmed SBM, et al. Of mitochondrion and COVID-19. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;36:1258–67, <http://dx.doi.org/10.1080/14756366.2021.1937144>.
28. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346:793–801, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011858>.
29. Zintl F. Entrenamiento de la resistencia. *Fundamentos, métodos y dirección del entrenamiento*. Barcelona: Martínez Roca; 1991.
30. Gladden LB. Lactate metabolism: A new paradigm for the third millennium. *Physiol*. 2004;558 Pt 1:5–30, <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2003.058701>.