



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Efecto de un programa de ejercicio  
multicomponente en la recuperación de la  
condición funcional, del estado de ánimo y de la  
calidad de vida en personas con condiciones  
post-COVID-19: Proyecto RECOVE**

**Dña. Amaya Jimeno Almazán**

**2022**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

## **TESIS DOCTORAL**

**Efecto de un programa de ejercicio multicomponente en la recuperación de la condición funcional, del estado de ánimo y de la calidad de vida en personas con condiciones post-COVID-19: Proyecto RECOVE**

Tesis para optar al grado de doctor presentada por:

**Dña. Amaya Jimeno Almazán**

**Directores:**

Dr. Jesús García Pallarés

Dr. Javier Courel Ibáñez

**San Javier, 2022**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

## **TESIS DOCTORAL**

**Efecto de un programa de ejercicio  
multicomponente en la recuperación de la  
condición funcional, del estado de ánimo y de la  
calidad de vida en personas con condiciones post-  
COVID-19: Proyecto RECOVE**

**Doctorando:**

**Directores:**



*A mi familia.*





## I. AGRADECIMIENTOS

A mis padres, porque su amor incondicional ha sido y será mi sustento en innumerables ocasiones. De ellos he aprendido la disciplina y el honor que rigen mi carrera profesional y académica, sin las que creo, ningún trabajo tendría sentido.

A mi pareja, Carlos, porque pese a estar alejado de la vida académica, ha sabido entender los sacrificios que supone realizar una tesis doctoral sin una protesta, apoyándome y riéndome para que preservara la cordura y la vida familiar.

A Jesús García Pallarés, por creer en mi idea y apoyarla incondicionalmente desde el principio. Porque él ha hecho que las locuras de este camino fueran anécdotas y porque, en este tiempo, nos ha acogido a Carlos y a mí, como de la familia HP.

A Javier “los números son lo suyo” Courel, que ha supervisado el proyecto y las publicaciones, aportando su buen hacer y cuyo reconocimiento me ha permitido mantener el ánimo alto a lo largo de todo este tiempo.

A todos los voluntarios que han formado parte de los trabajos que se exponen, porque sin su participación esta tesis nunca se hubiera podido llevar a cabo.

Y, por último, un trabajo de estas características solo se puede enfrentar con un gran equipo, el de *HUMAN PERFORMANCE & SPORTS SCIENCE* (Alejandro Martínez Cava, Ángel Buendía, etc.), y con el resto de los entrenadores que han participado, y en especial, a Paco Franco por acompañarme en las interminables jornadas murcianas. Ellos han sido capaces de soportar mi incertidumbre en cada momento del camino.

Por eso, este es el momento de agradecer, por lo pasado, lo presente y lo futuro, a cada uno de ellos, su inestimable labor.



## II. PUBLICACIONES Y DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

La Tesis Doctoral que aquí se presenta es un compendio de las cinco publicaciones más relevantes del doctorando publicadas en revistas científicas internacionales (*JCR*):

**Artículo 1 Jimeno-Almazán A**, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, Bernal-Morel E, Courel-Ibáñez J. **Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise**. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 17;18(10):5329. doi: 10.3390/ijerph18105329. PMID: 34067776; PMCID: PMC8156194.

**Artículo 2 Jimeno-Almazán A**, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Courel-Ibáñez J. **Chronotropic Incompetence in Non-Hospitalized Patients with Post-COVID-19 Syndrome**. *J Clin Med*. 2021 Nov 20;10(22):5434. doi: 10.3390/jcm10225434. PMID: 34830716; PMCID: PMC8617992.

**Artículo 3 Jimeno-Almazán A**, Martínez-Cava A, Buendía-Romero Á, Franco-López F, Sánchez-Agar JA, Sánchez-Alcaraz BJ, Tufano JJ, Pallarés JG, Courel-Ibáñez J. **Relationship between the severity of persistent symptoms, physical fitness, and cardiopulmonary function in post-COVID-19 condition. A population-based analysis**. *Intern Emerg Med*. 2022 Jul 29:1–10. doi: 10.1007/s11739-022-03039-0. Epub ahead of print. Erratum in: *Intern Emerg Med*. 2022 Sep 17; PMID: 35904700; PMCID: PMC9335466.

**Artículo 4 Jimeno-Almazán A**, Franco-López F, Buendía-Romero A, Martínez-Cava A, Sánchez-Agar JA, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, Courel-Ibáñez J, García-Pallarés J. **Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: a randomized controlled trial**. *Scand J Med Sci Sports*. 2022 Sep 15. doi: 10.1111/sms.14240. Epub ahead of print. PMID: 36111386.

**Artículo 5 Jimeno-Almazán A**, Buendía-Romero A, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, Courel-Ibáñez J, García-Pallarés. **Multicomponent exercise program, respiratory muscle training, or**

**self-management WHO guidelines in the recovery of post-COVID-19  
condition: the RECOVE trial. *Under review***

Con ánimo de conseguir una apariencia homogénea, las cinco publicaciones se presentan en un mismo formato según indicaciones.

Comunicaciones presentadas en formato póster o comunicaciones orales en  
Congresos Internacionales:

- **Jimeno-Almazán A, Courel-Ibáñez J, Buendía-Romero A, Martínez-Cava A, Sánchez-Alcaraz BJ, García-Pallarés J.** ¿Por qué me sigo fatigando, Doctor? Incompetencia cronotropa en pacientes con síndrome post-COVID-19. Comunicación oral. XVIII Congreso Internacional de la Sociedad Española de Medicina del Deporte. Murcia, 25-27 noviembre, 2021.
- **Jimeno-Almazán A.** Beneficios del ejercicio en el síndrome post- COVID-19. Ponencia. XVIII Congreso Internacional de la Sociedad Española de Medicina del Deporte. Murcia, 25-27 noviembre, 2021.

En el apartado de anexos se adjuntan las comunicaciones y los documentos mencionados.

### III. RESUMEN

#### ESTUDIO I

*Revisión narrativa del posible papel del ejercicio físico en la recuperación de los pacientes con condiciones post-COVID-19 (Artículo 1).*

*Título: Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise.*

Este estudio es una revisión narrativa que discute lo que, en el momento de su publicación, se entendía como síndrome post-COVID-19, término que fue acuñado por el NHS (del ingl. *National Health Service*, del Reino Unido). Proporciona un resumen de las múltiples definiciones que habían sido utilizadas para describir a los pacientes con sintomatología persistente tras la infección aguda por SARS-CoV2 y que comúnmente se habían denominado como pacientes de long-COVID, así como un análisis crítico de las mismas, reconociendo las ventajas y desventajas de cada una de ellas.

Aporta también una síntesis sobre la prevalencia de los síntomas que caracterizan al síndrome post-COVID-19 obtenida de los estudios descriptivos más relevantes que habían sido publicados sobre esta entidad y fue la primera investigación que realizaba estimaciones de la prevalencia de los síntomas diferenciando a los pacientes en función de si habían recibido manejo intra o extrahospitalario, acorde a su gravedad de presentación inicial.

La primera parte del estudio está centrada en las características clínicas del síndrome post-COVID-19 y resume la información relativa a la fisiopatología de la enfermedad centrándose en los tres aspectos más relevantes conocidos hasta entonces: la disregulación de la respuesta inmune, las alteraciones estructurales cardiopulmonares residuales tras la infección aguda por SARS-CoV2 y las singularidades de la afectación neurocognitiva y psicológica, para terminar especificando aspectos relativos al tratamiento de esta condición.

En la segunda parte del estudio se abordan de forma individualizada por órganos y sistemas, las similitudes que existen entre las manifestaciones clínicas del síndrome post-COVID-19 y otras enfermedades crónicas no transmisibles. Se explica cómo el ejercicio físico proporciona beneficios indudables en la prevención y en la recuperación sintomática de estas

últimas y se hipotetiza a través de qué mecanismos fisiopatológicos el ejercicio físico podría resultar un tratamiento efectivo e indispensable en los pacientes con síndrome post-COVID-19, más aún cuando no se dispone de un tratamiento específico.

Por último, esta revisión propone la utilización de protocolos de entrenamiento individualizados y métodos de monitorización avanzados basados en las nuevas tecnologías, que son aplicados habitualmente por las ciencias del deporte en el alto rendimiento, para abordar el tratamiento y la prevención de diferentes patologías crónicas y, entre ellas, el síndrome post-COVID-19. Estas nuevas tecnologías y propuestas de entrenamiento proporcionarían el control de los parámetros del entrenamiento y, especialmente, el control de la intensidad, que es imprescindible en el manejo de los pacientes cuyas manifestaciones principales sean la fatiga y la disnea, como ocurre en el síndrome post-COVID-19.

## ESTUDIO II

*Artículo 2. Análisis descriptivo de los participantes con condiciones post-COVID-19 en el estudio RECOVE (Rehabilitación de las condiciones post-COVID-19 a través de ejercicio físico) y establecimiento de la relación entre la condición física, la cuantía de actividad física realizada y la evolución de los síntomas en las condiciones post-COVID-19.*

**Título: Relationship between the severity of persistent symptoms, physical fitness, and cardiopulmonary function in post-COVID-19 condition. A population-based analysis.**

Este estudio tuvo como objetivo analizar las características basales de la población estudiada dentro del ensayo clínico RECOVE (*Rehabilitación de las condiciones post-COVID-19 a través de ejercicio físico*, registro en Clinicaltrials.gov, NCT 04718506). Se evaluaron un total de 72 pacientes con condiciones post-COVID-19 tras una infección leve por SARS-CoV2 que no habían precisado ingreso. Se recogieron variables relativas a la historia clínica, la sintomatología COVID-19 persistente y la intensidad de los síntomas (medida por escalas validadas), el nivel de actividad física, la composición corporal, la función cardiopulmonar y variables de rendimiento físico ( $VO_{2max}$ ) y de la fuerza muscular de las extremidades.

Se comparó la prevalencia de los síntomas de los pacientes con condiciones post-COVID-19 de la Región de Murcia con la frecuencia de síntomas de las descripciones previas de la literatura encontrado que son superponibles a los de otras poblaciones ambulatorias descritas previamente. Este estudio proporcionó datos de la cohorte de pacientes no hospitalizados con persistencia de síntomas más longevos entre los publicados fecha hasta la fecha (duración media de los síntomas: 36,3 semanas; DT 21,1). Se encontró como hallazgo relevante que esta población con condiciones post-COVID-19 se situaban con frecuencia por debajo de la norma poblacional en múltiples parámetros, destacando los bajos niveles en la percepción de la calidad de vida (en el dominio de salud física y en el dominio de salud mental, un 87,5% y un 91,7% respectivamente de los participantes percibieron su estado de salud como inferior a la media de la población de Murcia), en condición física ( $VO_{2max}$ , un 49,2% estaba por debajo estimaciones poblacionales), en fuerza de agarre manual (hand grip, un 42,2% por



debajo de los estándares) y en función pulmonar (FVC, FEF1 y MVV estuvieron respectivamente un 66,7%, un 27,8% y un 60,6% por debajo de lo esperado para la edad, sexo y talla de los participantes).

Se encontró que existía una relación positiva entre el número de síntomas y la severidad de estos ( $r$  de 0,31 a 0,67;  $p < 0.003$ ) y se estableció una relación inversa entre el número de síntomas y los niveles de actividad física. Respecto a la intensidad de los síntomas, a mayor número de minutos de actividad física moderada y vigorosa, menores puntuaciones en las escalas de fatiga (CFQ- 11,  $r = -0,27$  y  $-0,31$ ), de disnea (mMRC,  $r = -0,27$  y  $-0,24$ ) y de depresión (PHQ-9,  $r = -0,27$  y  $-0,30$ ).

La amplia caracterización de la muestra permitió realizar un análisis ajustado por sexo, edad, IMC (Índice de Masa Corporal), comorbilidades y número de síntomas, de las relaciones existentes entre la condición física de los participantes ( $VO_{2max}$  y fuerza muscular), la función cardiopulmonar (parámetros ecocardiográficos y espirométricos) y la severidad de los síntomas referidos por el paciente, en concreto de la disnea (mMRC), la fatiga (FSS, CFQ-11), la calidad de vida relacionada con la salud (SF-12) y las alteraciones del estado de ánimo (GAD-7 y PHQ-9), encontrado que todas estas relaciones son inversas ( $p < 0,024$ ,  $R^2 > 0,28$ ). En particular, el modelo ajustado de regresión lineal múltiple evidenció una fuerte asociación entre el  $VO_{2max}$  y la disnea ( $\beta = -1,12$ ;  $p = 0,027$ ) y entre la fuerza de miembros inferiores en HSQ-50% 1RM (del ingl. Half Squat, o media sentadilla), con la fatiga ( $\beta = -0,64$ ,  $p = 0,046$ ).

Conforme a lo descrito, la población con condición post-COVID-19 de la Región de Murcia presentó un estado de salud auto percibido como malo y una condición física y cardiopulmonar inferior a lo esperado para una cohorte previamente sana. Los hallazgos descritos, además, permiten suponer que una mejor conservación de la actividad física, que preserve la salud cardiovascular y la fuerza muscular a lo largo de todo el curso clínico de la enfermedad (desde la fase aguda a la crónica) permitiría evitar el impacto negativo que tienen los síntomas en la calidad de vida de los pacientes, al disminuir su número e intensidad. Este impacto sería especialmente significativo en el caso de los dos síntomas principales, la fatiga y

la disnea. Por ende, se propone que las estrategias de tratamiento deberían estar destinadas a incrementar el tiempo de dedicación a la actividad física moderada y vigorosa y más concretamente, al entrenamiento físico de las personas con condiciones post-COVID-19.

***Artículo 3. Hallazgos relativos a la presencia de incompetencia cronotropa en la cohorte con condiciones post-COVID-19 del estudio RECOVE.***

***Título: Chronotropic Incompetence in Non-Hospitalized Patients with Post-COVID-19 Syndrome.***

La exhaustiva evaluación desde el punto de vista cardiovascular de los participantes del estudio RECOVE descritos previamente permitió identificar que el 12.5% (4/32 de los participantes evaluados en el momento de la publicación), presentó un comportamiento anómalo de la respuesta de la frecuencia cardíaca durante la realización de la prueba de esfuerzo submaximal compatible con la sospecha clínica de incompetencia cronotropa. La posterior realización de una ergoespirometría maximal confirmó el diagnóstico en todos ellos.

Este descubrimiento se encuadra en la relativa frecuencia de presentación de la afectación del sistema nervioso autónomo en los pacientes con COVID-19 agudo y demuestra que el daño órgano específico en el sistema nervioso puede persistir durante largos periodos de tiempo también, en pacientes que sufrieron la COVID-19 aguda de forma leve que no precisó ingreso hospitalario. La incompetencia cronotropa es, entre otros, uno de los mecanismos fisiopatológicos que permite explicar la aparición de disnea y fatigabilidad con el ejercicio que manifiestan estos pacientes como síntomas más habituales. Este estudio fue uno de los primeros en dilucidar la contribución de este mecanismo en la aparición de la sintomatología y el primero en hacerlo en población ambulatoria.

La normalidad que presentaban los participantes del estudio en la radiología torácica, la espirometría, el electrocardiograma y el ecocardiograma realizados durante el cribado de participación sugiere que estas pruebas complementarias pueden ser insuficientes para la evaluación de la condición post-COVID-19 en las que predominen la disnea y la fatiga. La realización de una prueba de esfuerzo submaximal según el protocolo de Ekblom-Bak, y la

aplicación de los criterios comunes descritos en estos pacientes, a saber, la imposibilidad de alcanzar durante la prueba el 70% de la FC<sub>máx</sub> (Frecuencia Cardíaca máxima) estimada acompañada de una percepción subjetiva de esfuerzo igual o superior a un RPE de 16 (escala Borg modificada de 6–20), permiten sospechar la existencia de incompetencia cronotropa. Dada la facilidad de realización de este protocolo, su seguridad demostrada en poblaciones clínicas y la baja necesidad de recursos que precisa para su implementación, se propone como una alternativa ambulatoria para la valoración de pacientes leves con condiciones post-COVID-19 en los que predominen la fatiga y la disnea de origen no conocido.

### **ESTUDIO III**

*Eficacia del ejercicio físico multicomponente en la mejora de la calidad de vida, el estado de ánimo y la condición física en pacientes con condiciones post-COVID-19. Análisis piloto y Estudio RECOVE (Artículos 4 y 5).*

Este estudio comprende el análisis parcial (Artículo 4) y final (Artículo 5) de la investigación denominada RECOVE (*Rehabilitación de las condiciones post-COVID-19 a través de ejercicio físico*, registro en Clinicaltrials.gov, NCT 04718506). El estudio RECOVE es un ensayo clínico aleatorizado y controlado, de cuatro brazos paralelos, en el que se evaluó a personas que no habían requerido hospitalización por la infección aguda por SARS-CoV2 que evolucionaron a una condición post-COVID-19 para identificar la eficacia de diferentes programas de entrenamiento sobre la recuperación de los síntomas persistentes o recurrentes y la limitación funcional causada por las condiciones post-COVID-19.

Se compararon un programa de ejercicio supervisado e individualizado basado en un entrenamiento concurrente (EC, sesión de entrenamiento compuesta por una unidad de entrenamiento de resistencia y otra de fuerza que se realizaba 3 veces por semana y que estaba caracterizado por su intensidad, comprendida entre baja y moderada), un entrenamiento estándar de la musculatura respiratoria aislado (MR, entrenamiento de la musculatura inspiratoria realizado con un dispositivo de resistencia PowerBreath®, 2 sesiones al día todos los días de la semana), un entrenamiento concurrente asociado a entrenamiento de la musculatura respiratoria (ECMR) y las recomendaciones de autocuidado emitidas por la OMS (Organización Mundial de la Salud) para la recuperación sintomática tras la COVID-19 (*Support for Rehabilitation: Self-Management after COVID-19 Related Illness*) que se utiliza habitualmente en los escenarios ambulatorios (CON). Se presumió que la realización de entrenamiento supervisado (EC, MR, o ECMR) mejoraría la condición física y mental de los participantes tras 8 semanas de intervención en comparación con la aplicación de las recomendaciones convencionales e inespecíficas diseñadas para el control de los síntomas.

Todos los participantes fueron sometidos a una exhaustiva evaluación desde el punto de vista clínico y de la función cardiopulmonar y ejecutaron una prueba de esfuerzo submaximal (según protocolo Ekblom-Bak para obtener un valor de  $VO_{2max}$  estimado), una valoración de la fuerza (HSQ 50% 1RM; del ingl. *half squat* o media sentadilla y BP 50% 1RM; del ingl. *bench press* o press de banca, STS; del ingl. *sit to stand test* y HG; del ingl. *hand grip* o fuerza de agarre manual) y realizaron escalas analíticas para cuantificar la intensidad de los síntomas (SF-12 de calidad de vida, FSS y CFQ-11 de fatiga, mMRC de disnea, GAD-7 de ansiedad, PHQ-9 de depresión y PCFS de capacidad para la realización de actividades de la vida diaria).

***Artículo 4. Eficacia del ejercicio físico multicomponente en la mejora de la calidad de vida, el estado de ánimo y la condición física en pacientes con condiciones post-COVID-19. Análisis piloto.***

***Título: Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: a randomized controlled trial.***

Este artículo comprende los resultados obtenidos de la comparación de los primeros 39 participantes del estudio RECOVE que fueron aleatoriamente asignados a los grupos de EC y CON. Aunque ambos grupos mejoraron en las principales variables de condición física y fuerza ( $VO_{2max}$ , HSQ 50% 1RM y BP 50% 1RM) con el paso del tiempo, las diferencias pre-post intervención favorecieron significativamente al grupo EC en todas ellas ( $p \leq 0.005$ ). Con el tiempo también mejoró el número total de síntomas en los dos grupos, pero la recuperación fue más manifiesta y estadísticamente significativa en el grupo EC. En este grupo fue donde un mayor número de participantes adquirió la condición de asintomático y donde disminuyeron de forma significativa en prevalencia los dos síntomas principales, es decir, la disnea y la fatiga (prevalencia final de disnea reportada: CON vs. EC 83,3% vs. 5,4%,  $p = 0,003$ ;  $V = 0,48$  y prevalencia final de fatiga reportada: 61,1% vs. 34,6%,  $p = 0,072$ ;  $V = 0,30$ ).

Se realizó un análisis ajustado por sexo, edad, IMC, número de comorbilidades y número de síntomas, y se identificaron cambios significativos en el grupo de ejercicio concurrente en comparación con los controles en las escalas de calidad de vida, de funcionalidad y de fatiga (SF -12, CFQ-11, FSS y PCSF), en la sintomatología depresiva (PHQ-

9) y, especialmente, en los parámetros de aptitud cardiovascular ( $VO_{2max}$ ) y fuerza muscular (BP 50% 1RM y HSQ 50% 1RM), demostrando superioridad de la intervención EC respecto al seguimiento de recomendaciones no individualizadas para el control sintomático elaboradas por la OMS. Se consideró que el incremento de 2,1 mil/kg/min en el  $VO_{2max}$  en el grupo EC frente a la pérdida acontecida en el grupo CON, de -0,3 mil/kg/min ( $p=0,035$ ), así como la recuperación de la fuerza de extremidades inferiores (HSQ 50%1RM, 17.1% vs 7.0% respectivamente,  $p=0.02$ ), fueron los principales determinantes de la mejoría sintomática de los participantes.

Este estudio piloto proporcionó una prueba de concepto de que un programa de EC diseñado e individualizado para cada participante y realizado de forma supervisada en un ámbito ambulatorio puede ser más eficaz para la recuperación sintomática y la calidad de vida que las recomendaciones para el autocuidado emitidas por la OMS (*Support for Rehabilitation: Self-Management after COVID-19 Related Illness*). Además, demostró que es una herramienta segura, ya que no aconteció ningún evento adverso ni hubo abandonos debido a la intolerancia al programa de ejercicio propuesto.

***Artículo 5. Eficacia del ejercicio físico multicomponente en la mejora de la calidad de vida, el estado de ánimo y la condición física en pacientes con condiciones post-COVID-19. Análisis final.***

***Título: Multicomponent exercise program, respiratory muscle training, or self-management WHO guidelines in the recovery of post-COVID-19 condition: the RECOVE trial. En revisión***

Este artículo comprende el análisis comparativo de los cuatro grupos de intervención descritos (EC vs. ECMR vs. MR vs. CON) para identificar el efecto de los diferentes tipos de entrenamiento en la recuperación sintomática, funcional y de la calidad de vida de los participantes del estudio RECOVE con condiciones post-COVID-19. Se evaluaron las variables de resultado en un análisis por protocolo con un total de 80 participantes.

Tres participantes abandonaron el estudio una vez asignados a sus intervenciones: uno por reinfección moderada por SARS-CoV2 (grupo ECMR), uno por inestabilidad de su patología psiquiátrica de base y por problemas de adherencia secundarios a esto (grupo ECMR)

y uno por falta de compromiso con el programa (CT). No se produjo ningún evento adverso en ninguna de las ramas del estudio.

Al igual que quedó evidenciado en el artículo 4, la evolución sintomática de los pacientes tras 8 semanas de seguimiento mostró que el número total de síntomas disminuyó significativamente en la totalidad de la muestra, así como el porcentaje de pacientes que consideraron que sus síntomas persistían en intensidades moderadas o graves ( $p < 0,001$ ).

Si bien no se detectaron diferencias significativas en las estimaciones del  $VO_{2max}$  entre las intervenciones, hubo mejoras individuales significativas tanto en el grupo de EC ( $\Delta 7,5$  %;  $ES=0,38$ ) como en el grupo ECRM ( $\Delta 7,8$  %;  $ES 0,28$ ). Lo mismo ocurrió con la fuerza muscular de extremidades inferiores, que solo mejoró significativamente en los grupos EC y ECRM ( $\Delta 14,5\%$  a  $\Delta 32,6\%$ ;  $ES=0,27$  a  $1,13$ ) en comparación con los grupos MR y CON ( $\Delta -0,3\%$  a  $11,3\%$ ;  $ES=0,19$  a  $0,00$ ). El entrenamiento de la musculatura respiratoria no aportó beneficios añadidos al CON o sobre el EC solo.

Respecto a la evolución de la intensidad de los síntomas, solo los grupos EC y ECRM mejoraron significativamente en las escalas de disnea (mMRC) y de fatiga (CFS-Linkert y FSS) tras las 8 semanas de seguimiento, al igual que ocurrió con la percepción de la calidad de su estado de salud físico y mental (SF-12). Además, cuando se compararon las intervenciones entre sí, la intensidad de la fatiga (FSS y CFS-Linkert) y de la depresión (PHQ-9) fueron significativamente más bajas en los grupos con EC y ECRM en comparación con los grupos MR y CON.

Los hallazgos de este análisis corroboran y dan solidez a los del estudio piloto realizados con los grupos EC y CON. Ocho semanas de entrenamiento concurrente, con o sin ejercicio de los músculos inspiratorios fueron superiores a las recomendaciones para el autocuidado y manejo de los síntomas elaborado por la OMS para la recuperación de la condición post-COVID-19 o que el entrenamiento de los músculos inspiratorios realizado de forma aislada. Un programa supervisado y adaptado individualmente al paciente con condiciones post-COVID-19 permitió mejorar la condición física cardiopulmonar ( $VO_{2max}$ ), la

fuerza de miembros inferiores, pero también la gravedad de los síntomas, y esto se consiguió de una manera segura y eficiente.

En definitiva, el estudio III que recoge los resultados del ensayo clínico RECOVE demostró los beneficios del ejercicio en el manejo de los síntomas en las condiciones post-COVID-19 y proporcionó qué pautas de entrenamiento basadas en la evidencia permiten optimizar el estado físico, la funcionalidad y la calidad de vida de pacientes que han sufrido una infección leve por SARS-CoV2 cuyo manejo fue ambulatorio y que desarrollan condiciones post-COVID-19.



## IV. ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	AGRADECIMIENTOS.....	I
II.	PUBLICACIONES Y DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS .....	III
III.	RESUMEN .....	VII
	ESTUDIO I .....	VII
	ESTUDIO II .....	IX
	ESTUDIO III .....	XIII
IV.	ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	XIX
1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	MARCO TEÓRICO.....	5
2.1.	La enfermedad por coronavirus (COVID-19).....	5
2.1.1.	Etiología.....	5
2.1.1.1.	Origen del virus SARS-CoV2 y caracterización microbiológica.....	5
2.1.1.2.	Variantes del SARS-CoV2.....	8
2.1.1.3.	Dinámica de la transmisión viral por SARS-CoV2.....	10
2.1.1.4.	Fisiopatología de la COVID-19.....	16
2.1.2.	Epidemiología.....	19
2.1.2.1.	Evolución de la pandemia en España.....	19
2.1.3.	Historia natural de la COVID-19.....	22
2.1.3.1.	Curso clínico.....	22
2.1.3.2.	Factores de riesgo para el desarrollo de COVID-19 grave.....	25
2.1.3.3.	Complicaciones clínicas.....	27
2.1.3.1.	Secuelas y pronóstico de la COVID-19.....	28
2.1.3.2.	Reinfecciones.....	33
2.2.	Condición Post-COVID-19.....	34
2.2.1.	Definición.....	34
2.2.2.	Incidencia y factores de riesgo.....	36
2.2.3.	Fisiopatología.....	38
2.2.4.	Manifestaciones clínicas.....	40
2.2.5.	Evolución natural y pronóstico.....	43
2.2.6.	Tratamiento.....	44
2.2.7.	Prevención.....	46
2.3.	Condición post-COVID-19 y ejercicio físico.....	47

2.3.1. Impacto de la pandemia sobre la actividad física (AF).....	47
2.3.2. Beneficios potenciales de la recuperación de la AF y del ejercicio .....	49
2.3.3. Actividad física y pronóstico de la COVID-19 .....	50
2.3.4. Relación entre el ejercicio físico y la COVID-19.....	52
3. BIBLIOGRAFÍA.....	55
4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	69
5. HIPÓTESIS.....	75
6. ESTUDIO I .....	78
6.1. ARTÍCULO 1 .....	78
7. ESTUDIO II .....	80
7.1. ARTÍCULO 2 .....	80
7.2. ARTÍCULO 3 .....	82
8. ESTUDIO III .....	86
8.1. ARTÍCULO 4 .....	86
8.2. ARTÍCULO 5 .....	88
9. CONCLUSIONES .....	121
10. APLICACIONES PRÁCTICAS .....	127
11. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN .....	133
12. ANEXOS .....	137
12.1. COMITÉ BIOÉTICA.....	137
12.2. COMUNICACIONES Y PÓSTER.....	139

# **INTRODUCCIÓN**



# 1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, se declaró por primera vez un caso de enfermedad respiratoria aguda causada por el nuevo coronavirus denominado SARS-CoV2 (Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave, del inglés SARS o *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Poco tiempo después, en febrero de 2020, la OMS (Organización Mundial de la Salud) pasó a denominar a la enfermedad causada por este virus como COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*, aludiendo a sus siglas en inglés). A partir de ese momento, la vida en el mundo cambió debido a la propagación incontenible de la enfermedad, de forma que, en el 11 de marzo, la OMS se vio obligada a declarar el estado excepcional de pandemia por SARS-CoV2. En el momento actual, se han declarado más de seiscientos millones de casos de infección por SARS-CoV2 en todo el mundo.

La COVID-19 es una enfermedad que cursa en la gran mayoría de las ocasiones de forma asintomática o como una infección respiratoria de curso leve similar a un cuadro catarral o pseudogripal. Sin embargo, en ocasiones puede dar lugar a cuadros graves de neumonía y fracaso multisistémico, pudiendo producir la muerte. La evolución inesperada de la infección por SARS-CoV2 aconteció cuando, si bien se pensaba que la fase aguda podría durar desde 2 semanas en los casos más leves a entre 3 y 6 semanas en los más graves, resultó que un porcentaje elevado de los pacientes, tanto leves como graves, continuaban sintomáticos transcurrido este periodo.

A esta condición sintomática persistente, caracterizada por su carácter multiorgánico, actualmente se le denomina condición o condiciones post-COVID-19. Esta situación ocurre en pacientes que, con diagnóstico confirmado o presunto de infección por SARS-CoV2, generalmente 3 meses desde el inicio de la COVID-19, mantienen síntomas, cuya duración supera los 2 meses y que no se pueden explicar con un diagnóstico alternativo. En el momento actual, no existe tratamiento farmacológico dirigido contra este síndrome clínica.

La presente Tesis Doctoral y los artículos que la componen pretenden identificar el papel que desempeña un programa de ejercicio físico multicomponente supervisado en la recuperación de la condición física, la salud mental y la percepción del estado de salud de los pacientes con condiciones post-COVID-19 que han sufrido una infección leve por SARS-CoV2 que no precisó ingreso hospitalario por este motivo.

El objetivo principal del Estudio I (*Artículo 1*) es poner en valor el marco teórico que permite hipotetizar los beneficios del ejercicio físico en la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles con la que las condiciones post-COVID-19 comparten similitudes evidentes. El Estudio II (*Artículos 2 y 3*), tiene por objeto describir las características basales de la cohorte que compone el ensayo clínico RECOVE. De esta forma se pretende ilustrar el curso evolutivo de la enfermedad y sus complicaciones, caracterizar la gravedad de los síntomas principales y estimar cual es la condición física (cardiopulmonar y de fuerza) de estos pacientes. En este estudio se pretende, además, evaluar la relación existente entre los niveles de actividad física con la intensidad y la recuperación de los síntomas en las condiciones post-COVID-19. El Estudio III (*Artículo 4 y 5*) tiene como objetivo cuantificar los beneficios que tiene un programa de ejercicio multicomponente supervisado en la recuperación sintomática, en la condición física (cardiopulmonar y de fuerza) y en la calidad de vida de estos pacientes, a la vez que comparar este programa con otras estrategias de tratamiento basadas en el entrenamiento de la musculatura respiratoria y/o el uso de las recomendaciones autoguiadas que se utilizan habitualmente para la rehabilitación de los pacientes ambulatorios.

# **MARCO TEÓRICO**





## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. La enfermedad por coronavirus (COVID-19)

#### 2.1.1. Etiología

##### 2.1.1.1. Origen del virus SARS-CoV2 y caracterización microbiológica

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad respiratoria aguda causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV2<sup>1</sup> (del ingl., *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* o, lo que es lo mismo, Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave). Es el virus responsable de los primeros casos de neumonía de origen desconocido declarados por la oficina local de la OMS (Organización Mundial de la Salud) en China en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, el 31 de diciembre de 2019<sup>2</sup>. A partir de la primera comunicación de casos, se produjo un incremento epidémico que, rápidamente, creció y se diseminó a lo largo de todo el mundo, por lo que la OMS declaró que se trataba de una emergencia de salud pública de carácter internacional el 30 de enero de 2020<sup>3</sup>. Poco tiempo después, el 11 de marzo de 2020, este mismo organismo internacional, declaró la pandemia por SARS-CoV2 oficialmente<sup>4</sup>.

El SARS-CoV2 fue aislado por primera vez en muestras de lavado broncoalveolar de los primeros casos graves de neumonía acontecidos en Wuhan en diciembre de 2019<sup>5</sup>. Al realizarse la secuenciación de los aislados, se encontró una nueva cepa de beta-coronavirus, previamente desconocida, que compartía entre el 99.8% y el 99.9% de homología entre los pacientes y una identidad genética de nucleótidos del 79% y del 51.8% con la secuencia del SARS-CoV (del ingl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) y del MERS-CoV (del ingl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) respectivamente.

Los coronavirus (CoV) son una gran familia de ARN-virus, algunos de los cuales, ya eran conocidos como causantes de enfermedad en tanto en animales como en humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV)<sup>6</sup>. Los cuatro primeros son responsables de cuadros leves de infecciones del tracto respiratorio o gastrointestinal en pacientes inmunocompetentes, y los dos últimos (SARS-CoV y MERS-CoV), son responsables

de cuadros respiratorios agudos severos de corte epidémico de elevada morbimortalidad. En concreto, el SARS-CoV2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*. Esta familia se subdivide en 4 géneros (alfa, beta, gamma y delta coronavirus), de la que el SARS-CoV2 es un *betacoronavirus* del subgénero *Sarbecovirus*, y constituye el séptimo coronavirus conocido responsable de causar enfermedad en humanos. Rara vez, los coronavirus de animales pueden diseminarse a humanos y posteriormente, entre humanos, como se pudo evidenciar para el SARS-CoV y el MERS-CoV. En el SARS-CoV2, todavía no se ha podido demostrar la teoría del origen zoonótico, aunque algunos estudios sugieren que, dada que la homología con los coronavirus de algunos murciélagos (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) podría haberse tratado de una forma recombinante de un nuevo coronavirus y alguno de estos<sup>6</sup>. El hecho de que la similitud genética sea inferior al 90%, fue lo que sugirió que debía haber habido un salto intermedio (visones, pangolines) antes de alcanzar a los humanos como huéspedes terminales.

Estructuralmente, al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV2 es un virus esférico, con envuelta, que contiene una cadena de ARN monocatenario de polaridad positiva (+ssARN)<sup>7</sup>. Este ARN codifica cuatro proteínas estructurales imprescindibles para la dinámica viral: la proteína S o proteína de la espiga (del ingl. *spike protein*), la proteína N (o proteína de la nucleocápside), la proteína E (o proteína de la envuelta viral) y la proteína M (o proteína de la membrana). Este ARN, de entre 27 a 32 kb tiene seis marcos de lectura abiertos (ORF) y estas cuatro proteínas se encuentran codificadas en el extremo 3'. Otros genes específicos de especie (ORF3a, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF14 y ORF10) codifican otras nueve proteínas accesorias virales<sup>8</sup>.

La principal proteína, y a la que se ha dado más importancia desde el punto de vista clínico y mediático, ha sido la proteína de la espiga o proteína S, ya que es la responsable del tropismo viral por las células humanas. Esta proteína permite la fusión y la posterior entrada del virus a la célula huésped, y facilita la fusión de varias células infectadas, constituyendo un mecanismo muy eficiente para la amplificación y la propagación viral<sup>8</sup>. La proteína S se subdivide en dos subunidades, S1 y S2. La S1 es la responsable directa de la adhesión entre el virus y la

célula del huésped y la S2 de la fusión de las membrana viral y celular que permite la incorporación del ARN al interior de la célula infectada. La subunidad S1 es el dominio de unión al receptor objetivo, que es el dominio de peptidasa de la ECA2 (Encima Convertidora de Angiotensina 2), para permitir el anclaje celular, del que veremos su papel central en la patogenia de la enfermedad. La proteína S, además de por su participación en la unión celular, recibe su importancia por ser una de las principales proteínas diana sobre las que se han desarrollado tratamientos y vacunas frente al SARS-CoV2<sup>9</sup>.

La proteína M, es la más abundante de las proteínas estructurales, y se caracteriza por tener tres dominios transmembrana diferenciados. Facilita el ensamblaje de las partículas virales y, al igual que la proteína S, tiene un papel patogénico central. La proteína E, de la envuelta, desempeña su papel principal durante el ensamblaje y la liberación de los nuevos viriones. La proteína N, participa principalmente del empaquetamiento y organización del ARN viral y también durante el ensamblaje del virión<sup>10</sup>. El ciclo completo de reproducción viral es altamente complejo, y se resume en la figura 1.

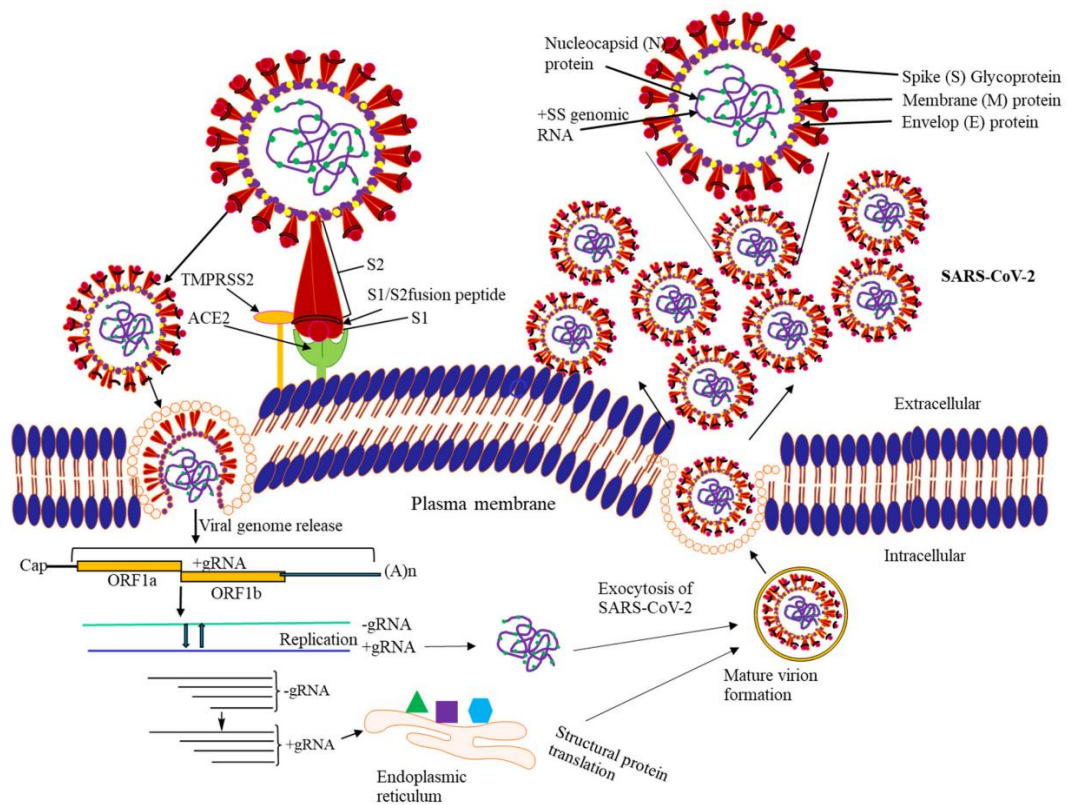


Figura 1. Ciclo vital del SARS-CoV2. Tomado de Yadav, R et. al. Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV2 for COVID-19<sup>10</sup>.

### **2.1.1.2. Variantes del SARS-CoV2**

Todos los virus evolucionan constantemente al producirse cambios en su código genético (mutaciones) que ocurren cuando se replican o mediante procesos de recombinación con otras variantes del virus<sup>11</sup>. La gran mayoría de estas mutaciones son poco funcionales de forma que el comportamiento viral no se modifica. Otras, por el contrario, proporcionan cambios adaptativos que confieren mayor infectividad<sup>12</sup>, mayor patogenicidad<sup>13</sup>, o modifican la relación del virus con respecto a las técnicas diagnósticas<sup>14</sup> o el arsenal terapéutico. El SARS-CoV2, y los coronavirus en general, dispone de un mecanismo intrínseco para la corrección de las mutaciones a diferencia de otros virus ARN, por lo que la tasa de mutación es inferior y estos cambios evolutivos se producen de forma más lenta y secuencial, que, por ejemplo, en los casos del virus de la gripe o del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana)<sup>12</sup>. En el SARS-CoV2, todas las variantes se caracterizan por poseer mutaciones que afectan al gen de la proteína S (aunque pueden acontecer en todo el código genético), y la identificación de los cambios implicados en esta proteína se hicieron fundamentales desde el inicio de la pandemia, ya que la mayoría de las estrategias diagnósticas y terapéuticas están centradas en esta proteína. Para ello, se desarrollaron herramientas de bioinformáticas y plataformas colaborativas de análisis de secuencias en tiempo real (Nexstrain<sup>15</sup> o GISAID<sup>16</sup>, por ejemplo) que permitían controlar la evolución de las variantes del SARS-CoV2.

Una variante se define por su genoma viral, pudiendo contener una o más mutaciones. La OMS, como entidad de salud pública, y de forma consensuada, ha designado a aquellas variantes con cambios genéticos parecidos, como variantes de preocupación (VOC, de las siglas en inglés de *Variant of Concern*) o variante de interés (VOI, del ingl. *Variant of interest*) cuando, debido a los atributos genéticos compartidos, estos impacten en la transmisibilidad, en la virulencia o afecten a las medidas de contención o a las medidas terapéuticas disponibles.

Continuamente se describen nuevas variantes y, en España, es el Comité Técnico Coordinador de la Red Nacional de Laboratorios de Secuenciación de SARS-CoV-2 (RELECOV) el encargado de revisar periódicamente la clasificación de una variante como VOC o VOI para nuestro país<sup>17</sup>. Mediante técnicas de secuenciación, se lleva a cabo un muestro aleatorio de casos en cada comunidad autónoma y la información se analiza de forma semanal.

En el momento de redactar este marco teórico (agosto 2022), la variante Ómicron representa el 100% de los casos evaluados en nuestro país. Es considerada como VOC por la OMS y el ECDC (del ingl. *European Center for Disease Control*). Esta variante se identificó por primera vez en Sudáfrica en noviembre de 2021 y se caracteriza por un elevado número de mutaciones en la proteína S<sup>18</sup>, un total de ocho, incluidos tres cambios importantes en el dominio de unión al receptor (K417N, E484K y N501Y) que son los principales responsables de la transcendencia funcional. Ómicron no tiene ningún rastro de conexión con las variantes circulantes que la precedieron (Alfa y Delta) y se estima que su ancestro más cercano puede estar en torno a mediados del año 2020<sup>19</sup>. Se le atribuye un potencial aumento de la transmisibilidad, del riesgo de reinfección y de una reducción en la capacidad de neutralización de los tratamientos con anticuerpos monoclonales y con suero de pacientes inmunizados. Respecto a la eficacia de las vacunas, la protección ofrecida por estas parece significativamente inferior a la conferida para la variante Delta, tanto en general como en resultados de hospitalización, aunque se estima que está en torno al 50% y se puede incrementar hasta un 80% con dosis de refuerzo consecutivas<sup>20</sup>. Igualmente, los datos sugieren que tiene una gravedad reducida y una mortalidad inferior en comparación con Delta<sup>21</sup>.

En España, entre los distintos linajes (un linaje es el grupo de virus estrechamente relacionados desde el punto de vista genético y que comparten un ancestro común, en este caso el B.1.1.529), la subvariante BA.2 se sitúa como el linaje más frecuente<sup>17</sup>. En España también se encuentran circulando cepas Ómicron correspondientes al linaje recombinante XE y al linaje BA.5. No se han encontrado diferencias en el riesgo de hospitalización o en la efectividad de las vacunas entre estos linajes, si bien la protección inducida por la infección previa por BA.1, podría ser inferior a la producida por BA.2 frente a BA.4 y BA.5.

### **2.1.1.3. Dinámica de la transmisión viral por SARS-CoV2**

Desde el principio de la pandemia, cuando se realizaron los primeros esfuerzos para conocer la dinámica de la transmisión viral, se encontró que, la rápida divergencia con el foco original de las infecciones (el mercado de marisco de Huanan, en Wuhan) que se produjo en tan solo un mes, y la elevada concurrencia de casos entre contactos cercanos, sugería la posibilidad de transmisión persona a persona<sup>22</sup>.

#### **Mecanismos de transmisión viral**

Los mecanismos de transmisión descritos desde entonces son los siguientes:

- Transmisión respiratoria: Es la forma principal de diseminación viral, de forma que, cuando una persona entra en contacto estrecho con otra infectada, el virus se puede diseminar desde la boca o la nariz de esta, a través de pequeñas partículas líquidas (desde gotículas a pequeños aerosoles) cuando se tose, se habla, se canta o simplemente se respira. El contacto cercano permite que el virus contenido en esas partículas<sup>23</sup>, que adoptan una trayectoria balística, se depositen directamente en las membranas mucosas (boca, nariz y ojos) de la persona expuesta. Tocar estas mismas membranas con manos que han sido expuestas previamente a secreciones respiratorias, también puede resultar en infección<sup>24</sup>. Por otro lado, la generación de partículas en suspensión aerosolizadas, puede ocurrir a más largas distancias, y la infección acontece tras la inhalación de las mismas<sup>25</sup>. Dentro de la transmisión aérea por aerosolización de secreciones, la que ocurre en el contexto de la realización de técnicas diagnósticas o procedimientos terapéuticos (por ejemplo, bronoscopias o técnicas endoscópicas) en el ámbito sanitario, cobra especial importancia. En este tipo de transmisión, se ha descrito que los principales factores facilitadores son la proximidad física (< 2 metros), el estado de ventilación del ámbito en el que se realiza la exposición<sup>26</sup> y el tiempo de exposición<sup>24</sup>. Es por ello

por lo que la aparición de brotes está ligada fundamentalmente a ubicaciones densamente pobladas en el interior de establecimientos y rara vez en el exterior (probabilidad de transmisión  $< 1\%$ <sup>27</sup>), salvo que los eventos se realicen en condiciones de hacinamiento<sup>25</sup>. La evidencia de que el uso de mascarillas faciales, tanto en atención médica como en la comunidad, y tanto más alta cuanto mayor es el índice de filtración de la mascarilla, reduce la transmisión del SARS-CoV2, apoyan que se trata de la vía principal de transmisión<sup>28</sup>.

- Transmisión por contacto: hace referencia a la que se produce por contacto directo con fómites. Si bien es posible su contribución a la diseminación de la infección, no hay datos concluyentes, ya que la concurrencia de transmisión aérea en los casos en las que esta ruta de transmisión también era posible, hacen imposible determinar su participación. Se sugirió que el hecho de que una pobre higiene de manos se relacionara con mayores índices de transmisión en el ámbito sanitario, y que un menor uso de productos de limpieza lo hiciera con mayor transmisión en el hogar, implicaba, indirectamente, que esta ruta era posible<sup>23</sup>. Sin embargo, los estudios dedicados a demostrar la presencia de virus viable en las superficies inanimadas, han fracasado, por lo que actualmente, esta vía de transmisión se considera poco probable<sup>29</sup>.
- Otras vías de transmisión: La transmisión a través de otros fluidos corporales (incluida la vía sexual o a través de transfusiones), no ha sido evidenciada. Y aun cuando es posible encontrar virus o componentes virales en otros fluidos corporales como el semen, la orina, el líquido cefalorraquídeo, etc., estos no han demostrado capacidad infectiva<sup>30</sup>. En el caso de la transmisión perinatal (o vertical), que es la que se produce desde la madre al hijo durante la gestación, intraparto o en el periodo inmediato postnatal, la dificultad estriba en establecer la relación los posibles mecanismos y la plausibilidad de que esto ocurra, y si bien, las tres formas son posibles, la tercera (postparto), es la más frecuente<sup>31</sup>. Por último, la transmisión fecal oral, que se teorizó como posible inicialmente debido al alto contenido viral

en heces y la alta concentración de receptores ACE en el intestino delgado, no se ha podido concretar posteriormente<sup>23</sup>.

### **Dinámica de la carga viral y transmisibilidad del SARS-CoV2 en función de las características sintomáticas del paciente.**

El pico de la carga viral de SARS-CoV2 en el tracto respiratorio superior acontece al inicio de los síntomas o durante la primera semana de evolución de la enfermedad, para, a partir de ese momento, ir progresivamente disminuyendo en esta localización, mientras continúa la diseminación en el tracto respiratorio inferior. Es por esto por lo que el periodo comprendido entre inmediatamente antes de la aparición de los síntomas<sup>32</sup> (periodo presintomático o prodrómico) y los primeros cinco días de la enfermedad es el momento de mayor contagiosidad<sup>33</sup>. La cuantía del virus presente en las secreciones respiratorias es en parte responsable de las variaciones que se producen en el riesgo de transmisión entre personas. Esto se ejemplariza en un estudio de cohortes español<sup>34</sup>, en el que se caracterizaron 282 brotes de infección, donde se cuantificó que, por cada incremento logarítmico de la carga viral, se produjo un incremento del riesgo de infección del 30% (OR (Odds Ratio) 1,3; IC (Intervalo de Confianza) del 95% 1,1-1,5).

Es importante aclarar que, aunque es posible identificar ARN viral en el tracto respiratorio superior hasta casi 3 meses después de haberse iniciado la infección (más tiempo a mayor edad y severidad de la primoinfección), no hay evidencia de recuperación de virus vivo viable, y, por tanto, no se ha demostrado contagiosidad efectiva después del décimo día de evolución de la infección, aun cuando persistan altas cargas de ARN identificables. Se ha estimado, para las variantes iniciales de SARS-CoV2, una detección media de ARN viral en secreciones respiratorias de 18 días desde el inicio de los síntomas<sup>35</sup>. En el caso de la variante Ómicron, el pico de carga viral parece ocurrir algo más tardío, entre el tercer y sexto día de evolución de los síntomas<sup>36</sup>, pero el tiempo de detección de virus viable en muestras nasofaríngeas es exactamente que el mismo descrito previamente en otras variantes virales. Por último, se ha demostrado que el número de días en los que se puede producir transmisión secundaria a partir de una persona con una pauta de vacunación completa es inferior a la de



aquellos que han sido vacunados parcialmente o no han sido vacunados (4 días frente a 8 y 10 días respectivamente)<sup>37</sup>.

Respecto al comportamiento de las cargas virales son similares entre pacientes sintomáticos y asintomáticos, sin embargo, el aclaramiento viral es más rápido en los segundos. Y, aunque los pacientes asintomáticos pueden ser fuente de contagio, actualmente se considera que esta posibilidad es menor de la cuantificada inicialmente. En una revisión sistemática diseñada para evaluar el papel de los pacientes asintomáticos y pre-sintomáticos en la transmisión del SARS-CoV2, se establecieron las siguientes tasas de ataque secundario<sup>38</sup>: para pacientes asintomáticos 1 % (IC del 95%, 0 %-2 %), para casos presintomáticos 7 % (IC del 95%, 3 %-11 %) con un intervalo de predicción de 1 % a 40 % y del 6 % (IC del 95%, 5 %-8 %) con un intervalo de predicción de 5 % a 38 % para casos índice sintomáticos. El principal problema de esta aproximación es que es difícil estimar la prevalencia de casos verdaderos asintomáticos (que nunca llegan a desarrollar síntomas) por lo que estos datos pueden contener cierta variabilidad. En un metaanálisis publicado a finales de 2021 se estimó un rango de entre el 14% al 50% (con un intervalo de predicción del 2% al 90%) de probabilidad de que un sujeto infectado realmente permaneciera asintomático durante todo el curso de la enfermedad<sup>39</sup>. Y cuando se ha evaluado esta circunstancia en estudios de contactos o en el seno de brotes, se cuantificado que la proporción de verdaderos asintomáticos es del 19 %, con un IC del 95 % del 15 % al 25 % y un intervalo de predicción de 2% a 70%, (RIQ (Rango Intercuartílico) 8% a 37%).

Otra de las consideraciones sobre la dinámica de transmisión viral es el papel que desempeñan los niños sintomáticos o asintomáticos. En general, se considera que los niños son menos susceptibles a la infección que los adultos y, aun cuando pueden alcanzar carga viral similar a la de los adultos<sup>40</sup>, es raro que sean el caso índice en los hogares en los que conviven<sup>41</sup> y las tasas de ataque secundario son inferiores a las observadas en los adultos. Por otro lado, la evidencia disponible sobre la transmisión en el contexto escolar, indica que los colegios no son una fuente principal de contagios y que la transmisión en las instalaciones depende de la tasa poblacional en ese momento<sup>42</sup> y no de las características de las personas que atienden al centro.

Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que los niños tienen un curso clínico más leve y tan solo un pequeño porcentaje de ellos, acaban precisando hospitalización. Según datos en tiempo real proporcionados por los CDC <sup>43</sup> (del ingl. *Centers for Disease Control*) de Estados Unidos (EE.UU.), en la semana del 6 de agosto de 2022, la tasa de hospitalización para el grupo de edad de < de 18 años, con la variante Ómicron como predominante en ese país, es de 1.6 por 100.000 habitantes, frente a un 6.7 por 100.000 en el grupo de edad compuesto por los de  $\geq$  18 años.

### **Superdiseminación**

Una de las características especiales en la transmisión del SARS-CoV2 es la evidencia de que algunos sujetos nunca llegan a transmitir la infección a sus contactos mientras que otros son capaces de inducir un gran número de infecciones secundarias a su alrededor. A esta situación, en la que un número pequeño de casos índice son los responsables de un gran número de casos secundarios, se le denomina superdiseminación. Para que se dé esta situación es necesario que se cumplan al menos dos condiciones: que exista un elevado número de sujetos susceptibles expuestos al caso y que la probabilidad de que estos se infecten sea alta<sup>44</sup>. Desde el punto de vista individual, se ha calculado que para el SARS-CoV2 el porcentaje de personas que se comportan como superdiseminadores es de aproximadamente un 25%<sup>45</sup>. Desde el punto de vista colectivo, existen condiciones que también se comportan como facilitadoras de la superdiseminación. Estas condiciones se caracterizan por la congregación oportunista de sujetos temporoespacialmente bajo condiciones de escasa ventilación o de larga duración, como ocurre, por ejemplo, en las prisiones, en los centros sociosanitarios o en los hospitales. También es propio de los eventos en los que se produce superdiseminación que esté presente un mecanismo de transmisión viral facilitador o con condiciones más favorables para que esta se produzca, como son los eventos en los que se canta o chilla, facilitando la emisión de secreciones, como ocurre en los clubes nocturnos, los cruceros, el transporte público, las prácticas de coros, y también las fiestas o los eventos multitudinarios como conciertos o eventos deportivos<sup>44</sup>. En estos escenarios, aparecerán un número explosivo de casos al principio del brote y el desarrollo

de este se caracterizará por la aparición de un elevado número de casos mantenidos en el tiempo hasta su resolución.

### **Otros parámetros virales que determinan la dinámica de la transmisión**

- Periodo de incubación

El período de incubación es un parámetro imprescindible para estudiar la dinámica de la transmisión y poder estimar los periodos de cuarentena. En un metaanálisis de los cálculos publicados, se informó una media de 6,3 días, con un rango de entre 1,8 y 11,9 días, con un percentil 95 de 13,1 días<sup>46</sup>.

- Número de reproducción ( $R_0$ ) y Número reproductivo efectivo ( $R_e$ )

El número básico de reproducción ( $R_0$ ) es el promedio de casos secundarios que se producen a partir de un único caso, y varía en función del número de contactos del caso índice, la duración de la contagiosidad de la infección y la probabilidad de infección por cada contacto. Hace referencia al periodo de tiempo anterior al desarrollo de la epidemia o cualquier otra intervención que pueda modificar la susceptibilidad individual (por ejemplo, la vacunación), es decir, cuando la mayoría de la población es naïve a la infección. En los primeros estadios de la pandemia, en Wuhan, se estimó en 2,2 (IC del 95%, 1,4- 3,9)<sup>47</sup>. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. el  $R_0$  en calculado para la infección por SARS-CoV2 es de 2,5<sup>48</sup>.

El  $R_e$  o número de reproducción efectivo permite estimar el número de personas que en promedio se contagian desde los casos observados (declarados) cuando acontece una epidemia, y tiene como ventaja sobre el  $R_0$ , que es un cálculo no teórico, sino en tiempo real, lo que permite rastrear su evolución de forma activa. En España, el  $R_e$  este parámetro se calculó diariamente hasta el sexto periodo epidémico por el Centro Nacional de Epidemiología. Se considera que la adopción de medidas para frenar la epidemia es efectiva, cuando el  $R_e$  disminuye hasta alcanzar valores inferiores a 1.

- Intervalo de serie (o intervalo serial)

Se define como el tiempo medio que transcurre entre el inicio de la enfermedad en el caso índice y el caso secundario. En el caso del SARS-CoV2, el intervalo de serie se ha

estimado en aproximadamente 5,45 días (rango de 4,2 a 6,7 días)<sup>49</sup>. Como el intervalo serial es inferior al tiempo de incubación medio estimado, indica que los sujetos infectados participan de la dinámica de la transmisión antes de la aparición de los síntomas durante aproximadamente 1-2 días, a diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades, como, por ejemplo, la gripe.

- Tasa de ataque secundario

Este parámetro hace referencia al número de casos de infección que aparecerán entre todos los contactos de un caso índice. Al principio de la pandemia, se estimó que era del 7%, pero este parámetro es totalmente dependiente del entorno en el que se producen el contacto, la susceptibilidad de los contactos, etc. Por ejemplo: se considera que la tasa de ataque es de entre el 18,9 % y el 21,1 % en los entornos domésticos, del 1,2 % al 5,9 % en entornos sociales y del 1,9 % en los centros de trabajo. Esta tasa es más alta para los casos índice sintomáticos en comparación con los casos asintomáticos y en los adultos en comparación con los niños<sup>41,50</sup>. La tasa más alta identificada es la relativa a los centros sociosanitarios donde las particularidades de los residentes (añosos y altamente comórbidos en general) y el tipo de atención que los caracteriza (elevado número de espacios comunes, hacinamiento) hace que se incremente hasta un 42 % entre las personas residentes y hasta un 22 % entre el personal de atención<sup>51</sup>. Dado que las mutaciones de la variante Ómicron, le confieren mayor contagiosidad, la tasa de ataque secundario es más alta en comparación con otras variantes previas conocidas del SARS-CoV-2.

#### ***2.1.1.4. Fisiopatología de la COVID-19***

En la patogenia de la COVID-19, están implicados principalmente cinco mecanismos: el daño celular endotelial, la inducción de microtrombosis secundaria a este, la alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la disregulación del sistema inmune y el daño celular directo<sup>52</sup>.

Para que el SARS-CoV2 pueda introducirse en la célula hospedadora es preciso la unión de la proteína S al receptor de la encima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Tal y como se comentó previamente, es necesario que esta proteína sea escindida previamente por la proteasa de la membrana celular TMPRSS2 (Proteasa Transmembrana de Serina 2) en las dos

unidades descritas, la S1, que es el dominio de unión al receptor (RBD, o del ingl. *Región Binding Domain*) propiamente dicho de la ECA2, y la S2, que es el dominio facilitador de la fusión. Esta escisión también se puede producir por la catepsina-L/B y furinas, pero de forma menos eficiente. Los receptores de ECA2 están expresados en las células del tracto respiratorio superior e inferior (principal órgano diana, y dentro de este, son células de los senos paranasales y los neumocitos tipo II, los que mayor expresión del receptor de ECA2 tienen), pero existe una amplia distribución en varios órganos como en las células del miocardio, las células epiteliales renales, los enterocitos y las células del endotelio vascular. La expresión de este receptor en todas estas células explica la capacidad del virus para inducir manifestaciones multisistémicas de la enfermedad. Además, el SARS-CoV2 muestra una capacidad de unión al receptor de ECA2 entre 10 y 20 veces superior al SARS-CoV, siendo esto lo que explica la elevada capacidad de contagio de este virus. Es también esta capacidad de ligazón al receptor ECA2 uno de los factores implicados en los cambios de la transmisibilidad de las diferentes variantes de SARS-CoV2<sup>53</sup>.

Es evidente que esta íntima relación con el receptor de la ECA2 tiene impacto en su función original. Se trata de una pieza clave en el SRAA, que es el principal sistema responsable del control del volumen y la resistencia intravascular y, por ende, de las variaciones del gasto cardíaco y de la tensión arterial. La ECA1 es la responsable de la transformación de la Angiotensina I (AngI) a Angiotensina II (AngII), encima con acciones principalmente vasoconstrictoras y pro-inflamatorias. La ECA2, contrabalancea a la ECA1, al convertir la AngI en Ang1-9 pero también hidroliza la AngII a Ang 1-7, cuyo efecto es justo el contrario, es decir, vasodilatador. Por tanto, regulación a la baja del receptor de ACE2, como defensa frente a la infección y por ocupación del SARS-CoV2 del dominio activo, determina un incremento de la AngII libre circulante, capaz de estimular una respuesta inflamatoria persistente e incluso de inducir la liberación no controlada de citocinas<sup>54</sup>.

Una vez en el interior de la célula (Figura 1), concurren dos circunstancias patológicas: primero, la alta demanda de replicación viral y ensamblaje de proteínas del virus induce un estrés celular insoportable que finaliza en la lisis celular (efecto citopático directo) y segundo,

desencadena la respuesta inmune local. La activación de los TLR-3 o TLR-7 endosómicos (del ingl. *Toll Like Receptor*) al identificar la presencia de ARN viral intracelular desencadena una vía de señalización que libera el principal regulador transcripcional de la inflamación, el NF- $\kappa$ B (Factor Nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), de su inhibidor. El reconocimiento de la proteína S viral por el TLR-2 de la superficie celular también puede contribuir a la señalización que activa la respuesta de defensa del huésped. Una vez se ha liberado el factor NF- $\kappa$ B, se desencadena la cascada de citocinas y la estimulación del sistema inmune innato y adaptativo, que induce la migración y activación de los neutrófilos y los monocitos. La respuesta citocínica también se induce de forma indirecta a través de la identificación de patrones moleculares liberados por las células lisadas por el SARS-CoV2, como, por ejemplo, citocinas preformadas, ATP o HMGB1 (del ingl. *High Mobility Group Protein B1*).

De esta forma, se incrementan las concentraciones circulantes de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF, del ingl. *Tumoral Necrosis Factor*), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1), la proteína 10 inducible por INF $\gamma$ , TNF $\alpha$  y se inducen respuestas celulares innatas específicas de producción de INF (Interferón) tipo I y otras muchas citocinas, pero principalmente la estimulación del eje IL1-IL6 (IL, Interleucinas). Es propio de los casos más graves de infección que presenten una acción insuficiente o inadecuada de los INF I y III (acción eminentemente antiviral) y una concentración incrementada de IL-6 (proinflamatoria)<sup>55</sup>. A esta situación de secreción incontrolada y patológica de citocinas, que conduce a una respuesta inflamatoria sistémica, se le denomina cascada de citocinas. Esta cascada es la responsable en última instancia de los fenómenos sépticos (hipotensión y fuga vascular), la alteración de la coagulación y el fracaso multiorgánico propios del paciente crítico con infección por SARS-CoV2 en la UCI.

Asociado a lo anterior, la infección induce una afectación microangiopática, responsable de la hipercoagulabilidad, a su vez causante de la trombosis capilar, venosa y/o arterial que puede producir daño orgánico local y enfermedad tromboembólica a distancia. Estas manifestaciones vasculares no se deben a la invasión directa del SARS-CoV2 en las células

endoteliales, si no a la activación de su superficie endotelial inducida por la inflamación (endotelitis) y a la disrupción de la barrera endotelial causada por las citocinas. Estos estímulos pueden desencadenar la muerte endotelial pero también reclutar nuevas células inmunitarias. Además, la matriz celular de las células dañadas, cuando se expone, es capaz de estimular la coagulación por la vía extrínseca e intrínseca, lo que induce el depósito de fibrina. También las plaquetas activadas se unirán a las proteínas de la matriz extracelular expuesta para cerrar la lesión y contribuirán a la estimulación de más neutrófilos y monocitos. Esto últimos, a través de la producción de NET (trampas extracelulares de neutrófilos, del ingl. *Neutrophil Extracellular Traps*), también activarán ambas vías de la coagulación. Al final, se produce un trombo rico en fibrina y el consumo de plaquetas activas. En los estudios post-mortem, es posible encontrar la presencia de estos microtrombos afectando al pulmón, pero también a la práctica totalidad del organismo, hallazgo que caracteriza a esta enfermedad<sup>56</sup>.

En un caso mortal, los hallazgos patológicos finales característicos son: el daño alveolar pulmonar difuso (común a todo Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, o por sus siglas en inglés, SARS y que asocia edema, células apoptóticas, membranas hialinas e infiltración inflamatoria pulmonar), la microangiopatía caracterizada por la presencia de microtrombos de plaquetas y fibrina, principalmente en los capilares pulmonares, pero pudiendo afectar a cualquier órgano y los hallazgos propios del compromiso hemodinámico de la sepsis<sup>57</sup>. El daño que aparece en otras localizaciones diferente a la pulmonar habitualmente es de menor intensidad, y aparece como inflamación moderada local secundaria (por ejemplo, hepatitis, encefalitis o miocarditis).

## **2.1.2. Epidemiología**

### ***2.1.2.1. Evolución de la pandemia en España***

Hasta el 28 de marzo de 2022 se identificaron en España seis periodos epidémicos (también comúnmente denominados como “olas pandémicas”) de la COVID-19, que se definieron tras analizar la evolución de las tasas de incidencia a 14 días de la COVID-19 en toda la población (Figura 2)<sup>58</sup> e identificando los puntos de inflexión inter-periodos:

- Primer periodo: Desde el inicio de la pandemia hasta el 21 de junio de 2020, fecha en la que se terminó el estado de alarma en España una vez finalizada la primera ola epidémica de COVID-19.
- Segundo periodo: Desde el 22 de junio hasta el 6 de diciembre de 2020.
- Tercer periodo: Desde el 7 de diciembre de 2020 hasta el 14 de marzo de 2021.
- Cuarto periodo: Desde el 15 de marzo de 2021 hasta el 19 de junio.
- Quinto periodo: Desde el 20 de junio de 2021 hasta el 13 de octubre.
- Sexto periodo: Desde el 14 de octubre de 2021 hasta el 28 de marzo de 2022, fecha de entrada en vigor de la nueva Estrategia de Vigilancia y Control, donde se estableció que el diagnóstico microbiológico solo se realizaría en los casos sospechosos para personas de más de 60 años y en los casos hospitalizados<sup>59</sup>.

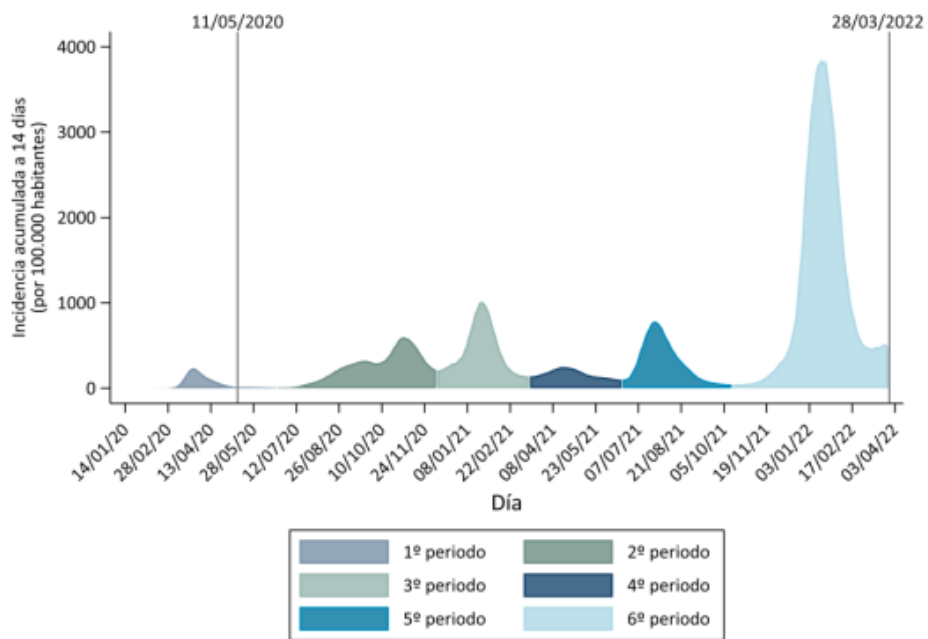


Figura 2. Evolución actual de la COVID-19 en la población española. Periodos epidémicos hasta el 28 de marzo de 2022.

Considerando los cambios declarativos establecidos en las Estrategia de Vigilancia y Control del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España (28/03/2022) desde el inicio de la



pandemia y hasta el 15 de agosto de 2022, se han notificado un total de 13.294.139 casos, de los cuales 2.908.556 acontecieron en personas mayores de 60 años<sup>58</sup>. La tasa de incidencia acumulada a 14 días para el día 15 de agosto de 2022 es de 409 casos en personas mayores de 60 años por cada 100.000 habitantes y se encuentra en claro periodo de descenso.

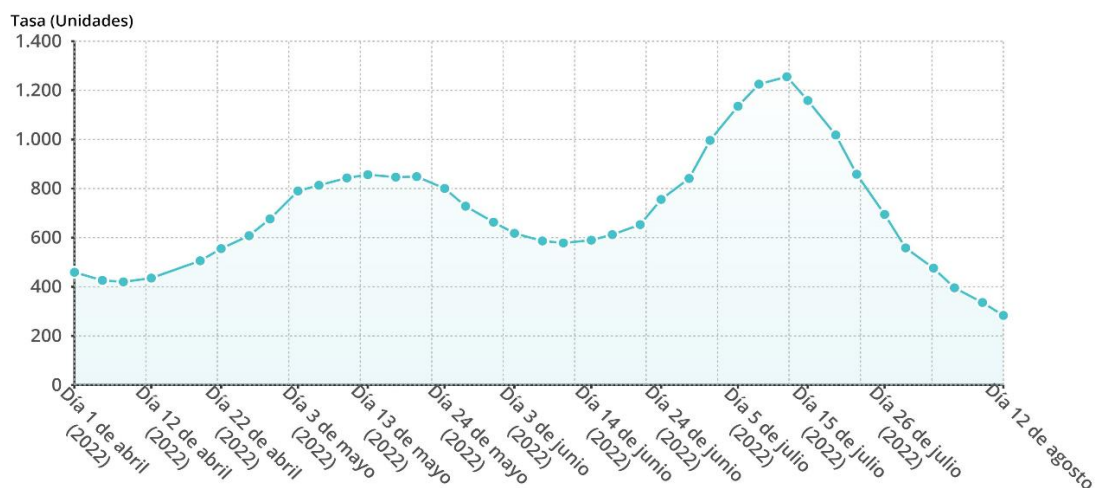


Figura 3. Incidencia acumulada en casos de mayores de 60 años/100.000 habitantes desde el 1 de abril de 2022 al 12 de agosto de 2022. Datos obtenidos de <https://www.epdata.es/>

La evolución poblacional de los casos leves se realiza, en el momento actual, de los datos automáticos de vigilancia en centros centinela en Atención Primaria de las Comunidades Autónomas (CCAA) mediante el comportamiento sindrómico de las Infecciones Respiratorias Agudas (IRAS). Estos registros son conocidos como SIVIRA (Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda) y según estos se calcula que, a 12 de agosto de 2022, la incidencia semanal de IRAS es de 345 casos por 100.000 habitantes. El porcentaje de positividad para SAR-CoV2 de las muestras analizadas en centros centinela para el periodo epidémico 2021-2022, del 34,5%<sup>60</sup>.

Desde el 28 de marzo de 2022 (fecha de entrada en vigor de la Nueva Estrategia de Vigilancia y Control de COVID-19 en España) se han notificado 67.074 hospitalizaciones en personas de 60 o más años, representando un 7,6% de los casos diagnosticados. Este porcentaje de hospitalización ha disminuido significativamente respecto a los periodos pandémicos previos y se mantiene estable desde el sexto periodo<sup>58</sup>. De la misma manera, el porcentaje de los

ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y el de defunciones continúan bajando desde el inicio de la pandemia, y es menor que para el sexto periodo epidémico, estimándose en un 0,3% y 0,8% de los casos respectivamente (frente a un 4,7% y 22% en el primer periodo). En total, desde el inicio de la pandemia, se han contabilizado 111.667 fallecimientos por COVID-19 hasta el día 12 de agosto de 2022<sup>61</sup>.

Desde el punto de vista epidemiológico, la COVID-19 se caracteriza por una serie de eventos clave de la evolución de la infección y que definen el comportamiento de la pandemia en los diferentes periodos. En la Tabla 1 se recogen el número de días transcurridos hasta que acontecen cada uno de estos eventos clave en población española mayor de 60 años.

**Tabla 1.** Número de días transcurridos entre los diferentes eventos que caracterizan el curso evolutivo de la COVID-19 en personas de más de 60 años.

	<i>Primer periodo</i>	<i>2º-5º periodo</i>	<i>6º periodo</i>	
			< 28/03/2022	≥28/03/2022
<i>Hasta el diagnóstico de enfermedad</i>	6 (2-10)	3 (1-5)	2 (1-3)	2 (1-3)
<i>Hasta la hospitalización</i>	6 (3-10)	6 (2-9)	4 (1-8)	2 (1-5)
<i>Hasta el ingreso en UCI</i>	9 (6-13)	9 (6-12)	8 (5-12)	4 (1-10)
<i>Hasta la defunción</i>	14 (8-24)	19 (14-28)	15 (12-22)	13 (11-16)
<i>Desde hospitalización al ingreso en UCI</i>	2 (0-4)	2 (0-5)	1 (0-4)	0 (0-3)
<i>Desde hospitalización a la defunción</i>	8 (4-17)	20 (10-31)	15 (8-23)	11 (7-18)

### 2.1.3. Historia natural de la COVID-19

#### 2.1.3.1. Curso clínico

La presentación clínica de la COVID-19 puede variar desde casos asintomáticos a enfermedad crítica que precisa del ingreso en UCI, si bien, la gran mayoría de las COVID-19, son de carácter leve.

Los síntomas pueden variar en intensidad y modificarse conforme evoluciona la enfermedad, pudiendo añadir nuevas manifestaciones o progresar en gravedad, pero en general, las manifestaciones clínicas iniciales típicas son las propias de una infección de vía aérea superior de origen viral. Es decir: fiebre o escalofríos, tos, astenia, dolores osteomusculares generalizados, cefalea, odinofagia, congestión y descarga nasal, manifestaciones abdominales comunes como náuseas, vómitos o diarrea, pérdida de olfacción o gusto, y finalmente, sensación de falta de aire o disnea. La forma habitual de presentación es la asociación de varios de estos síntomas. Los síntomas cutáneos, los oculares, genitourinarios y neurológicos, también son posibles, pero menos frecuentes.

La estadística reportada sobre la frecuencia de los síntomas ha sido variable en las diferentes etapas de la pandemia, ya que se ve afectada por el tipo de paciente evaluado (hospitalizado, no hospitalizado, presencia o no de comorbilidad, edades extremas de la vida, etc.), por el estatus vacunal o, por ejemplo, la variante de SARS-CoV2 circulante en ese momento. Los datos más consistentes, y que revelan la verdadera naturaleza de la enfermedad, corresponden con el inicio de la pandemia, pre-inmunización, procedentes de un metaanálisis publicado en agosto de 2020<sup>62</sup>, donde la prevalencia fue la siguiente: fiebre (76,7%, IC 95%: 64,8-85,4%), tos (67,7%, IC 95%: 60,0-74,6%), deterioro olfativo (44,4%) o gustativo (38,1%), disnea (37,4%), fatiga/astenia (29,9%), producción de esputo (17,8%), dolor de garganta (16,1%) y dolor de cabeza (15,4%). Un ejemplo de cómo han impactado las variantes del SARS-CoV2 lo encontramos en como los pacientes con infección con variante Ómicron, en comparación con la variante Delta, presentan con menos frecuencia alteración del olfato, tos, secreción nasal y cefalea, entre otros<sup>63</sup>.

La aparición de disnea es un marcador específico de gravedad, y la probabilidad de presentarla es superior entre los pacientes más graves (OR 2,43, IC del 95 %, 1,52–3,89)<sup>64</sup>. Característicamente, la mediana de días desde el inicio de los síntomas hasta la aparición de la

disnea es de 5 a 8 días, y se utiliza como punto temporal de referencia en la evolución de los pacientes<sup>65</sup>. Otra de las manifestaciones características son las alteraciones del gusto y el olfato, y ambas se consideran como un buen marcador de la infección por SARS-CoV2<sup>66</sup>.

En la evaluación de los pacientes, siempre hay que considerar que las poblaciones especiales (edades extremas de la vida, embarazadas, pacientes comórbidos) pueden tener manifestaciones atípicas y que, las presentaciones poco frecuentes, también son posibles como forma de debut de la enfermedad. Por ejemplo, en las personas de más de 65 años, es más frecuente que la infección se presente como alteración de la conducta o el estado de alerta y caídas o que se incrementen determinados tipos de manifestaciones como la fatiga o la diarrea<sup>67</sup>.

Se han establecido diferentes clasificaciones de gravedad de la COVID-19, entre ellas, las más utilizadas son la de la OMS<sup>68</sup> y la de los NIH (del ingl. *National Institutes of Health*, de los EE.UU.)<sup>69</sup>. De esta forma se ha facilitado la interpretación de los datos en los ensayos clínicos. Con esta intención, en los artículos publicados en esta tesis se ha utilizado la clasificación de los NIH, que es la siguiente:

- Infección asintomática o presintomática: corresponde con pacientes con prueba de diagnóstico viral (es decir, una PCR (del ingl. *Polimerase Chain Reaction*) o una determinación antigénica para SARS-CoV2) y que no tienen síntomas propios de la COVID-19.
- Enfermedad leve: pacientes que presentan alguno de los síntomas más comunes descritos previamente, en ausencia de disnea o radiología de tórax anormal (sin neumonía).
- Enfermedad moderada: pacientes sintomáticos con disnea y/o alteración radiológica compatible con neumonía y una saturación basal de oxígeno con aire ambiente  $\geq$  94%.
- Enfermedad grave: pacientes con saturación basal de oxígeno con aire ambiente  $<$  94%, o una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Presión arterial de oxígeno/Fracción inspirada de oxígeno)  $<$  300 mm Hg, o frecuencia respiratoria  $>$  30 respiraciones por minuto

(rpm) o presencia de infiltrados pulmonares que ocupan más del 50% de la superficie pulmonar.

- Enfermedad crítica: pacientes con insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica.

La distribución según la gravedad también se ha modificado conforme lo han hecho las estrategias de vigilancia, el uso de diferentes medidas terapéuticas, la vacunación y su cobertura poblacional y, de nuevo, en función de la patogenicidad de la variante circulante. Aproximadamente, el 40% corresponden con formas leves, otro 40% con formas moderadas, y en torno al 15% va a desarrollar formas graves de la infección que precisará de oxígeno suplementario, y el 5% restante, además, necesitará ingreso en UCI<sup>68</sup>.

De forma general, los pacientes con comorbilidad o estados de inmunosupresión presentan más riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad (ver Factores de riesgo de la COVID-19, a continuación).

### ***2.1.3.2. Factores de riesgo para el desarrollo de COVID-19 grave***

La enfermedad grave o crítica puede aparecer en cualquier edad o condición, pero predominantemente lo hace en sujetos que presentan al menos una comorbilidad asociada<sup>70</sup>.

A continuación, se describen los principales factores de riesgo de mala evolución de la enfermedad, en los que se incrementa el riesgo de ingreso en la UCI, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y el riesgo de muerte<sup>70</sup>, y en los que la evidencia que los sustenta es de al menos un metaanálisis o una revisión sistemática<sup>71</sup>:

- Mayor edad<sup>72</sup>. Es el factor de riesgo dominante, por ejemplo, considerando al grupo de entre 18 y 29 años como referencia, el riesgo de muerte se incrementa x4 entre los 30-39 años, x10 entre los 40-50 años y por 25 entre los 50-64 años. La mortalidad en los pacientes de más de 85 es aproximadamente 330 veces superior que el grupo de referencia.
- Sexo masculino
- Número de comorbilidades

- Obesidad, definida como IMC (Índice de Masa Corporal)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Enfermedad cardiovascular previa (miocardiopatía, insuficiencia cardíaca crónica o cardiopatía isquémica)
- Diabetes con afectación de órgano diana
- Enfermedad respiratoria crónica (enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, bronquiectasias, EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad hepática crónica (cirrosis, hígado graso no alcohólico, enfermedad del hígado alcohólica, hepatitis autoinmune)
- Embarazo
- Tabaquismo, tanto actual como consumo previo
- Malignidad
- Enfermedad cerebrovascular
- Trastornos de salud mental (incluidas la depresión y la ansiedad)
- Trasplante de órgano sólido o de células madre sanguíneas
- Demencia tipo Alzheimer
- Inmunosupresión por uso de corticoides u otras sustancias
- Infección por VIH
- La inactividad física

Se han sugerido otros factores de riesgo, pero la evidencia científica es baja<sup>73</sup>: sobrepeso, deficiencia de vitamina D, uso de inhibidores de la bomba de protones, las enfermedades autoinmunes, la enfermedad de tiroides, la enfermedad de Parkinson, la gota, someterse a cirugía, los grupos sanguíneos A y B y la presencia de disbiosis intestinal.

Por otro lado, la vacunación ha demostrado claramente ser el principal factor de protección ya que disminuyen el riesgo de enfermedad grave y muerte. Por ejemplo, en el caso de la vacuna de ARNm BNT162b2, de la compañía Pfizer®, y en presencia de la variante Alfa, logró un descenso del 97.2% de la hospitalización (96,8-97,5%; 4,6 vs 0,3 ingresos por 100 000

personas-día), del 97,5% de la hospitalización grave o crítica (97,1-97,8%; 2,7 vs 0,2 hospitalizaciones en UCI por 100 000 personas-día), y del 96,7% de las muertes relacionadas con COVID-19<sup>74</sup> (96,0-97,3%; 0,6 vs 0,1 fallecimiento por 100 000 personas-día). Se han establecido rangos de protección que oscilan, según el tipo de vacuna, entre el 62% y el 95%. Y aunque todas vacunas aprobadas (vacunas de mRNA incluida la de Pfizer®, Ad26.COV2.S de Johnson & Johnson® y la vacuna ChAdOx1-S (recombinante) de AstraZeneca®) han demostrado su efectividad en disminuir la enfermedad sintomática, esta capacidad se ha ido perdiendo progresivamente con la sucesiva aparición de las variantes del SARS-CoV2, y sobre todo con la variante Ómicron. No obstante, estas mismas vacunas han demostrado ser capaces de mantener una protección elevada frente al desarrollo de las formas más graves de la enfermedad<sup>75</sup>.

### **2.1.3.3. Complicaciones clínicas**

El carácter multisistémico de la COVID-19 determina que casi cualquier órgano se puede ver afectado por la enfermedad<sup>76</sup>, si bien, evidentemente, es la afectación pulmonar la más frecuente y relevante. La insuficiencia respiratoria, manifestación clínica más grave del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA o por sus siglas en inglés, SARS), es la principal causa de muerte de los pacientes con la COVID-19.

Entre las complicaciones sistémicas que afectan a otros órganos cabe destacar:

- **Complicaciones cardiovasculares:** incluyen, por orden de frecuencia, la aparición de infarto agudo de miocardio, arritmias de diferente entidad e insuficiencia cardíaca. Afectan aproximadamente al 15% de los pacientes hospitalizados y el riesgo se incrementa conforme lo hace la gravedad de presentación clínica<sup>76</sup>.
- **Complicaciones tromboembólicas:** que se pueden manifestar tanto como embolismo arterial o venoso. Se han estimado unas frecuencias de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar del 11,2% y 7,8% respectivamente y de trombosis arterial en torno al 3%<sup>77</sup>. Afectan principalmente a los pacientes en

estado crítico, en los que la coagulopatía y el estado protrombótico, es una constante patológica de la enfermedad.

- **Complicaciones renales:** un elevado porcentaje de pacientes van a presentar durante el curso evolutivo grave cambios analíticos compatibles con daño renal agudo<sup>76</sup>. La frecuencia de presentación es variable entre estudios, y que se ha estimado en una revisión sistemática de más de 40.000 pacientes, en un 19,4% de los pacientes<sup>78</sup>. La consideración más importante es que su presencia se relaciona con claro incremento de la mortalidad, siendo también más frecuente entre los pacientes que precisan UCI.
- **Complicaciones neurológicas:** son relativamente frecuentes, habiéndose detectado hasta en un 32% de los pacientes y, a diferencia de las anteriores, acontecen en pacientes con todo el espectro de gravedad, es decir, también aparecen en casos leves. Por orden de frecuencia las manifestaciones más frecuentes son<sup>79</sup>:
  - o Del sistema nervioso central: encefalopatía inespecífica, ictus isquémico, ictus hemorrágico y encefalitis/meningoencefalitis aguda.
  - o Del sistema nervioso periférico: Síndrome de Guillain-Barré, alteraciones de los pares craneales, parálisis facial (Síndrome de Bell) y el Síndrome de Miller-Fisher.
- **Otras complicaciones graves:** síndrome de liberación de citocinas (hace referencia a la situación en la que un sistema inmune hiperestimulado por la infección, produce y libera al torrente sanguíneo una cantidad descontrolada de citocinas y productos pro-inflamatorios y es una condición clínica de especial mal pronóstico y de carácter habitualmente mortal)<sup>80</sup>, sobreinfecciones secundarias bacterianas y fúngicas, alteraciones endocrinas (hiperglucemia, cetosis). En la población infantil puede aparecer una complicación infrecuente pero potencialmente mortal, el Síndrome Inflamatorio Multisistémico, similar a la Enfermedad de Kawasaki<sup>76</sup>.

#### **2.1.3.1. Secuelas y pronóstico de la COVID-19**



## Secuelas de la COVID-19

Hasta mediados del año 2021, en la literatura especializada se pueden encontrar diferentes publicaciones que confunden lo que actualmente se denomina condición o condiciones post-COVID-19 y las secuelas orgánicas producidas tras la infección aguda por SARS-CoV2, si bien, sensu estricto, las primeras son también una consecuencia residual de haber padecido una COVID-19 aguda.

Con fines didácticos y clasificatorios, definimos a las secuelas por COVID-19 como la existencia de un daño órgano-específico que es identificable a partir del tercer mes desde el diagnóstico de la infección aguda por SARS-CoV2<sup>81</sup>. La definición de condiciones post-COVID-19 se puede encontrar en el apartado 2.2., dedicado en exclusiva a esta entidad que constituye el objeto principal de la investigación.

Al igual que las complicaciones sistémicas, las secuelas se pueden clasificar en función de la localización afectada. A continuación, se describen las más relevantes por su frecuencia o por su importancia clínica:

- **Secuelas pulmonares:** un año después de la infección aguda por SARS-CoV2 con neumonía evidenciada radiológicamente, un número significativo de pacientes continúan presentando alteraciones pulmonares<sup>82</sup>. Los hallazgos más frecuentes son los que afectan a la difusión pulmonar: el 35,4% de los pacientes tenían un DLCO (Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono, del ingl. *Diffusing Capacity for Carbon Monoxide*) por debajo del 80 % de los valores previstos y el 8,8 % una relación DLCO/volumen alveolar patológica, siendo estas alteraciones más probables entre los pacientes con presentaciones clínicas iniciales más graves. También se pueden encontrar anomalías de la ventilación en la espirometría, como descensos en la CVF (Capacidad Vital Forzada) en el 3,5% de los pacientes, en el FEV1 (del ingl. *Forced Expiratory Volume in the first second* o Volumen Máximo Espirado en el primer segundo) en el 8,0 %, en la TLC (del ingl. *Total Lung Capacity* o Capacidad Pulmonar Total) en el 8,0 % y en el VR (Volumen Residual) del 1,8 %.

Respecto a los cambios radiográficos<sup>83</sup>, al año de evolución, hasta en un 24% de los pacientes se pueden encontrar en los escáneres pulmonares persistencia de los patrones en vidrio deslustrado característicos de la enfermedad aguda. Otros patrones radiológicos como engrosamientos interlobulillares, opacidades reticulares y alteraciones subpleurales, aunque pueden estar presentes, tienden a disminuir de forma significativa. De nuevo, es más probable encontrar estas alteraciones cuanto mayor es la gravedad de presentación inicial y existe una relación entre la presencia de los cambios estructurales y los hallazgos funcionales descritos previamente en el DLCO y la espirometría.

Una de las mayores preocupaciones respecto a la evolución de la afectación pulmonar es conocer el número de estos pacientes con alteraciones residuales que van a evolucionar a formas persistentes o fibróticas de la enfermedad (enfermedad intersticial pulmonar). En un metaanálisis reciente<sup>84</sup>, se ha calculado una probabilidad del 49%, sin embargo, la heterogeneidad y la baja calidad de los estudios, no permite concluir que este porcentaje sea una estimación definitiva del riesgo.

- **Secuelas neuropsiquiátricas:** los eventos agudos cerebrales descritos previamente como complicaciones, tales como el ictus isquémico o hemorrágico o algunas formas de encefalopatía viral aguda, pueden desencadenar daños irreversibles o déficits neurológicos persistentes. También la afectación en forma de polineuropatía o miopatía del enfermo crítico<sup>81</sup>, constituyentes habituales del síndrome de posterior a los cuidados intensivos, pueden tener también un pronóstico reservado y una duración prolongada en el tiempo. En el momento actual se desconoce si, a largo plazo, la infección por SARS-CoV2 puede estar implicada en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, aunque la evidencia sostiene esta posibilidad<sup>85</sup>.

Desde el punto de vista psicológico, sufrir una COVID-19 aguda con necesidad de ingreso hospitalario, especialmente al inicio de la pandemia, se relacionó con un incremento del riesgo del 18% de ser diagnosticado de alguna patología psiquiátrica

antes de 3 meses desde el alta, y este riesgo fue el doble de probable que cuando se comparó con el riesgo en pacientes con las mismas condiciones de gravedad que había sufrido, por ejemplo, una gripe u otras infecciones respiratorias<sup>86</sup>. Otro estudio ha estimado que, tras el evento agudo, entre el 30 y el 40% de los pacientes desarrollarán depresión o ansiedad significativas<sup>87</sup> y, en este mismo análisis, también se describieron frecuencias de aparición de nuevo síntomas del 40% para alteraciones del sueño, del 28% para Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) y del 20% para sintomatología obsesivo-compulsiva. Otros autores en una investigación de características similares hallaron una prevalencia superponible de TEPT (24%), junto con prevalencias del 16% en la aparición de problemas o empeoramiento de la memoria y de la concentración respectivamente<sup>88</sup>.

- **Secuelas cardiovasculares:** después de un mes de haber sobrevivido a la COVID-19 aguda, se aprecia un incremento significativo del riesgo de sufrir prácticamente cualquier enfermedad cardiovascular aguda y, llamativamente, este riesgo se ve incrementado tanto en pacientes que precisaron ingreso como en los que no, si bien fue superior en los pacientes más graves<sup>89</sup>.

Son ejemplos de las patologías cardiovasculares que incrementan su incidencia respecto a población no infectada por SARS-CoV2<sup>89</sup>: los ictus (Hazard Ratio (HR) 1,52; IC del 95% 1,43-1,62), las arritmias, principalmente la fibrilación auricular (HR 1,71; IC del 95% 1,64-1,79), la cardiopatía isquémica (HR 1,72; IC del 95% 1,56-1,90), la insuficiencia cardíaca (HR 1,72, IC del 95% 1,65-1,80) y la enfermedad tromboembólica venosa (HR 2,93; IC del 95% 2,73-3,15).

- **Secuelas endocrinas:** desde el inicio de la pandemia se apreció que podría existir un incremento del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo II, pero ha sido recientemente cuando se ha podido cuantificar dicho riesgo. En una cohorte de casi 200.000 pacientes, después de un mes de la infección aguda demostrada por SARS-CoV2, el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo II incidente antes de 1 año del diagnóstico fue significativamente más frecuente respecto a los pacientes no

infectados (HR 1,40; IC del 95% 1,36-1,44). Al igual que acontece con todas las secuelas de la infección, este riesgo, aunque puede aparecer en paciente no grave que no precise hospitalización, se incrementa progresivamente conforme lo hace la gravedad de la infección.

- **Otras secuelas:** renales (insuficiencia renal crónica), reumatológicas (artritis reactivas), urológicas (incontinencia urinaria, disfunción sexual), otras manifestaciones sistémicas como pérdida de peso, afectación del sistema nervioso autónomo y sus manifestaciones (síndrome de taquicardia postural ortostática, incompetencia cronotropa).

### **Pronóstico de la COVID-19**

La información actualizada respecto al riesgo de ingreso en UCI y muerte en nuestro país aparece sintetizada en el apartado **2.1.2. Epidemiología (Evolución de la pandemia en España)**. Además, en las tablas 2 y 3, se aportan datos relativos a los casos de pacientes fallecidos por COVID-19 y del número y porcentaje de casos en personas  $\geq 60$  años, en función de la gravedad, procedentes de los informes emitidos por el Centro de Coordinación de Alerta y Emergencias Sanitarias del Gobierno de España, del día 12 de agosto de 2022<sup>61</sup> y la RENAVE (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica) del 9 de agosto de 2022<sup>58</sup> y que resumen el pronóstico actualizado de la enfermedad en nuestro medio.

**Tabla 2.** Número y porcentaje de casos con COVID-19 en personas de 60 o más años, en función de la gravedad clínica. Agosto 2022.

	<i>Hospitalizaciones</i>	<i>Ingresos en UCI</i>	<i>Defunciones</i>
<b>Grupo de edad</b>			
60-69	9702 (3,2)	744 (0,2)	525 (0,2)
70-79	18348 (6,1)	1074 (0,4)	1381 (0,5)
80-89	26096 (12,8)	537 (0,3)	3051 (1,5)
$\geq 90$	12928 (18,7)	84 (0,1)	2477 (3,6)
<b>Sexo</b>			
Mujeres	31297 (6,2)	880 (0,2)	3565 (0,7)

	<i>Hombres</i>	35771 (9,6)	1557 (0,4)	3868 (1,0)
<b>Total</b>		<b>67074 (7,6)</b>	<b>2439 (0,3)</b>	<b>7434 (0,8)</b>

**Tabla 3.** Casos de COVID-19 fallecidos en España. Agosto de 2022.

	<i>Total</i>	<i>Nuevas defunciones últimos 7 días</i>	<i>Tasa de mortalidad global por 100.000 habitantes</i>	<i>Tasa de mortalidad en 7 días por millón de habitantes</i>	<i>Letalidad en ≥ 60 años</i>
<i>España</i>	111.667	236	235,33	13,65	3.6%

### 2.1.3.2. Reinfecciones

Disponemos de suficiente evidencia para afirmar que las personas completamente inmunizadas y aquellas que han sufrido previamente la enfermedad o una infección por SARS-CoV2, tienen un riesgo bajo de desarrollar una nueva infección en los siguientes 6 meses. Sin embargo, todavía no se ha podido establecer un umbral o título de anticuerpos a nivel individual a partir del cual se produzca de forma determinante protección completa frente a una nueva infección. Si a lo anterior sumamos que la infectividad de las variantes puede cambiar a lo largo del tiempo o con la aparición de nuevas variantes, y que estas pueden superar la inmunidad adquirida de forma pasiva (vacunación) como activa (post-infección), existen posibilidades de que acontezca una nueva infección en un paciente previamente infectado por SARS-CoV2. Este riesgo es superior en la población anciana e inmunodeprimida, en los que la protección es inferior ya que es más probable que el título de anticuerpos disminuya con el tiempo o no alcance niveles protectores.

En cualquier caso, la estimación de la tasa de reinfección no es fácil de calcular, pero, en general, se considera baja. En un metaanálisis publicado en enero de 2022 que revisó sujetos que habían tenido infección confirmada por SARS-CoV2, sintomática o asintomática, el porcentaje promediado de reinfecciones fue de 0,65% (IC del 95%, 0,39–0,98%)<sup>90</sup>. En otra revisión realizada poco tiempo después, se estimó que haber tenido una infección previa

proporcionaba una reducción del riesgo de reinfección del 87%, es decir aproximadamente 4 veces menos riesgo de infección que la población no previamente infectada<sup>91</sup>, lo que hace improbable una reinfección. En los estudios que han valorado posibles factores de riesgo de reinfección son uniformes en describir que estas son más probables entre los pacientes inmunocomprometidos y en pacientes comórbidos que han precisado previamente hospitalización por COVID-19 aguda (la explicación más probable es que los mismos pacientes con múltiples comorbilidades que precisaron ingreso por gravedad son, a su vez, los más susceptibles a una nueva infección)<sup>92</sup>.

## **2.2. Condición Post-COVID-19**

### **2.2.1. Definición**

Algunos pacientes, tras haber sufrido la infección por SARS-CoV2 van a presentar un cuadro caracterizado clínico por la presencia de síntomas variados, de origen multisistémico, nuevos, recurrentes o persistentes desde la infección, que se mantienen en el tiempo y en los que, habitualmente no es posible encontrar afectación orgánica que justifique su presencia.

Desde mayo de 2020, con el reconocimiento público y universal de la existencia de esta secuela por la comunidad científica, la condición post-COVID-19 ha recibido varias denominaciones. Comúnmente ha sido llamada en los medios de comunicación de habla inglesa como “long COVID” o, a los pacientes que la sufren, como “long-haulers” y en la prensa de habla hispana como “COVID-19 persistente”. En los medios especializados ha recibido nombres como síndrome post-COVID-19, COVID-19 post-agudo o COVID-19 crónico.

Conforme ha evolucionado la pandemia, se han realizado varios intentos para definir de forma unívoca la enfermedad, puesto que existía la necesidad de poder identificar a los enfermos y proporcionarles el mejor diagnóstico y tratamiento disponibles. La comunidad médica terminó adoptando también el término “long COVID”, para identificar a aquellos pacientes que presentaban una fase sintomática persistente tras haber superado la fase aguda de la enfermedad, sin atender a otras consideraciones, ya que había sido el término acuñado por la

opinión pública y el defendido por los propios colectivos de pacientes afectados, permitiendo una comunicación más fluida entre colectivos de pacientes y médicos.

En diciembre de 2020, se realizó el primer intento institucional de definir la entidad por parte del NICE (del ingl. *National Institute for Health and Care Excellence* de Reino Unido)<sup>93</sup> cuando, basándose en la evidencia recogida hasta la fecha, definió el síndrome post-COVID-19 como “*los signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, y que continúan durante más de doce semanas y que no se explican por un diagnóstico alternativo. Por lo general, se presenta como un grupo de síntomas, a menudo superpuestos, que pueden fluctuar y cambiar con el tiempo y que pueden afectar cualquier órgano o sistema*”.

Sin embargo, es la definición de la OMS de condición post-COVID-19<sup>94</sup> (adoptada también por los CDC)<sup>85</sup>, la que ha terminado por imponerse. En un documento de consenso emitido el 6 de octubre de 2021, se recoge la definición de caso: “*personas con antecedentes de infección probable o confirmada por infección por SARS-CoV-2, generalmente a los 3 meses del inicio de la COVID-19 con síntomas que duran al menos 2 meses y que no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo. Los síntomas más comunes son la fatiga, la dificultad respiratoria y la disfunción cognitiva, que generalmente tienen un impacto en el funcionamiento cotidiano. Los síntomas pueden ser de nueva aparición, tras la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19, o persistir desde la enfermedad inicial. Los síntomas también pueden fluctuar o recaer con el tiempo*”. Esta condición también recibe también en mismo nombre en plural, condiciones post-COVID-19, ya que, como se ha comentado, se trata de un síndrome con múltiples manifestaciones clínicas.

Como se puede comprobar, la clave de ambas definiciones se encuentra no en tanto establecer un marco temporal cerrado (aunque sí un mínimo de duración de los síntomas), sino más bien un continuo de síntomas desde la infección que pueden ser variables en el tiempo y donde es especialmente importante que exista la certeza de la ausencia de otro proceso intercurrente o una secuela orgánica propiamente dicha que justifique las manifestaciones clínicas. Es importante aclarar que tras una COVID-19 aguda, un sujeto puede evolucionar a

síntomas persistentes que aparezcan como consecuencia de un fallo orgánico establecido (secuelas) o a una condición post-COVID-19, si bien, ambas no son mutuamente excluyentes.

El espaldarazo definitivo al reconocimiento de este síndrome se produjo también en octubre de 2021, cuando se incorporó en la nueva Clasificación Internacional de las Enfermedades, en su décima edición, (ICD-10), donde se recogen las condiciones post-COVID-19 (no especificadas), como U09.9.

### **2.2.2. Incidencia y factores de riesgo**

Las estimaciones sobre el alcance de este problema de salud son muy difíciles principalmente porque durante estos dos últimos años, como se ha comentado, las definiciones utilizadas han variado, diferentes autores han considerado diferentes poblaciones de pacientes y hasta la fecha, no existe un registro formal estandarizado para estos pacientes. De hecho, muchos de los estudios realizados presentan importantes limitaciones metodológicas debido a la superposición con las secuelas de la infección, pero también porque carecen de grupos control y presentan importantes sesgos en la selección de los pacientes.

El Instituto Nacional de Estadística de Reino Unido (ONS, del ingl. *Office for National Statistics*), presenta desde 2021 datos mensuales sobre la prevalencia de síntomas persistentes en la población general. La frecuencia de síntomas persistentes recogida en los sucesivos informes emitidos en el último año ha oscilado entre un 1% y un 3% de la población inglesa. En el informe emitido el día 4 de agosto de 2022<sup>95</sup>, se estimó que la prevalencia de síntomas auto-informados de más de 4 semanas de duración era del 2,8%, lo que supone aproximadamente 1,8 millones de personas residentes en el Reino Unido. Del total de pacientes que presentaban síntomas persistentes, el 43% había sido diagnosticado (o sospechaba haber tenido la infección) hacía más de 1 año y el 21%, al menos dos años antes, lo que da una clara idea de la posibilidad de que estas manifestaciones se prolonguen a largo plazo o incluso, puedan ser irreversibles. De entre los participantes de la encuesta, se estima que un tercio han adquirido la infección con la variante Ómicron que es la dominante actualmente en este país, por lo que, se puede concluir que todas las variantes presentan potencialidad para causar esta enfermedad, incluida la



Ómicron y sus subtipos. En un estudio de base poblacional de similares características (encuesta on-line) pero realizado en EE.UU., también en agosto de 2022, se informa de una prevalencia en la población estadounidense de todas las edades del 14,8%<sup>96</sup>.

Por otro lado, cuando se analizan estudios de tipo observacional la prevalencia de la condición post-COVID-19 es aún más variables y según la publicación puede oscilar entre el 10% y el 80% de los infectados por SARS-CoV2. En el estudio de mayor duración publicado hasta la fecha, con dos años de seguimiento, la proporción de pacientes hospitalizados previamente con al menos una manifestación clínica persistente fue del 55%<sup>97</sup>. Sin embargo, en los estudios observacionales que evalúan población que no precisó ingreso, las cifras son más variables, pudiéndose encontrar entre un 12,7%<sup>98</sup> y un 34,8%<sup>99</sup>, si bien estos datos permiten afirmar que este síndrome afecta también a pacientes cuya forma de presentación inicial fue leve. Finalmente, en una revisión sistemática con metaanálisis reciente<sup>100</sup> que incluía tanto datos de pacientes que habían precisado ingreso como no, la prevalencia de participantes con al menos un síntoma a partir del 90 día desde el diagnóstico fue del 45,9%.

Hay que tener en cuenta que estas estimaciones corresponden con población adulta. Otros estudios han evaluado la posible afectación en niños y adolescentes, y recientemente se ha publicado metaanálisis en estos grupos de edad que estima que hasta un 25% de los pacientes presenta síntomas de más de 4 semanas de duración<sup>101</sup>. Es decir, si bien es posible que manifiesten formas persistentes, parecen algo menos susceptibles que la población adulta, al igual que ocurre con la enfermedad aguda. Por el momento, no disponemos de información centrada en otros posibles grupos poblacionales como pacientes inmunodeprimidos, población anciana o pacientes infectados que han cursado la enfermedad aguda asintomáticos.

Teniendo en cuenta los datos anteriores, y siendo conservadores en las estimaciones, en España el número de afectados podría superar el millón de habitantes, con el consiguiente impacto en el sistema sociosanitario.

Tal y como se ha descrito, cualquier persona puede desarrollar una condición post-COVID-19 tras la infección por SARS-CoV2, pero se han identificado varias circunstancias que

actúan como factores de riesgo, tanto en pacientes hospitalizados como en no hospitalizados. Se encuentran entre los factores más contrastados <sup>102-105</sup>:

- Sexo femenino
- Obesidad
- Mayor edad
- Mayor número de comorbilidades asociadas
- Antecedentes personales de enfermedad mental
- Mayor carga sintomática durante la enfermedad aguda (a mayor número de síntomas, más probable)
- Gravedad de la infección aguda (más probabilidad a mayor gravedad en el diagnóstico inicial).

Diferentes variantes del SARS-CoV2 podrían comportarse de forma diferenciada. Un estudio actual revela que el riesgo de desarrollar una condición post-COVID-19 es menos probable con la variante Ómicron que fue con la variante Delta<sup>106</sup>. No obstante, estos datos deben ser revisados con precaución porque no consideran el impacto de la vacunación y la inmunidad poblacional que se genera progresivamente.

### **2.2.3. Fisiopatología**

Los datos emergentes sugieren que los mecanismos causales de las condiciones post-COVID-19 son múltiples y/o sinérgicos<sup>107</sup>. Los factores genéticos del huésped, las lesiones preexistentes debido a comorbilidades previas que afectaban previamente a los órganos diana del SARS-CoV2 y la propia lesión orgánica aguda producida por la COVID-19 pueden estar involucrados. Se pueden sumar modificaciones en la respuesta inmune al virus que cuentan con importante soporte de evidencia (se han encontrado alteraciones en el patrón de activación de las células T, persistencia de producción anómala de citocinas, activación continuada de células dendríticas y presencia de producción alterada de autoanticuerpos tisulares específicos)<sup>108</sup> y también mecanismos virales directos, como el establecimiento de reservorios, estados de latencia o incluso la potencial integración viral en el genoma del huésped.

Otras teorías apoyan con firmeza que las alteraciones existentes en sistema nervioso autónomo pueden ser responsables de un número variado de síntomas sin que se pueda encontrar el daño orgánico<sup>108</sup>. La disregulación endotelial y la inflamación vascular persistente, base de la activación de la coagulación, y que constituye uno de los ejes centrales de las manifestaciones agudas, también ha cobrado relevancia recientemente<sup>109</sup> como uno de las causas principales de esta enfermedad. Algunos estudios presentan datos que sugieren que la activación celular mastocitaria, podría desempeñar un papel central en la aparición de los síntomas<sup>110</sup>.

Además, y aunque menos referenciados, otros factores desconocidos o peor definidos pueden influir en la aparición de síntomas prolongados, tales como circunstancias biopsicosociales relacionadas con la COVID-19 aguda y la alta prevalencia de patología mental asociada a la enfermedad. A este respecto, ya se ha comentado previamente que en los supervivientes de la COVID-19 es frecuente la aparición de ansiedad, de depresión, de trastornos del sueño, e incluso de trastorno de estrés postraumático. Con frecuencia, estas manifestaciones psicológicas, que repercuten en las relaciones personales, sociales, laborales y otras áreas básicas de funcionamiento del individuo, suelen asociarse a la aparición de síntomas físicos como cansancio y/o disnea, palpitaciones, dolor torácico, dolores de cabeza, sudoración, náuseas, temblores, insomnio y diversas manifestaciones neuropsicológicas como embotamiento mental o estrés emocional, que puede contribuir a la mala interpretación de los síntomas prolongados de la COVID-19.

Castañares Zapatero et al<sup>108</sup>, en una revisión exhaustiva de la literatura han realizado un resumen práctico de los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en las condiciones post-COVID-19 y agregados por órganos y sistemas, que se puede consultar de forma resumida, en la tabla 4.

**Tabla 4.** Principales mecanismos fisiopatológicos ordenados por órganos y sistemas.

<i>Sistema</i>	<i>Síntoma(s) involucrado(s)</i>	<i>Mecanismos</i>
<i>Neurología</i>	Trastornos	-Alteraciones cerebrales funcionales: Actividad hipometabólica

	cognitivos y de salud mental, cefalea, fatiga, anosmia/ageusia, neuropatías	en varias zonas cerebrales. Actividad reducida de la inhibición de GABA -Neuroinflamación y modificaciones microestructurales del cerebro -Trastornos microestructurales, volumétricos y de vascularización.
<b>Sistema cardiovascular</b>	Fatiga, disnea, dolor torácico	-Inflamación vascular persistente macro y, especialmente, microvascular: aumento del nivel de citocinas, endotelitis, activación de la coagulación -Autoinmunidad: autoanticuerpos capaces de modular la frecuencia cardíaca y el tono vascular (actuando como agonistas de los receptores del adrenoceptor $\beta_2$ , del adrenoceptor $\alpha_1$ , del receptor AT1 de la angiotensina II, de la angiotensina 1,7 y de la endotelina)
<b>Respiratorio</b>	Disnea, tos, dolor torácico	-Inflamación persistente y respuesta desregulada del huésped de reparación pulmonar: Aumento de biomarcadores plasmáticos de inflamación y fibrosis pulmonar (lipocalina 2, matriz metaloproteínasa-7, factor de crecimiento de hepatocitos).
<b>Sistema gastrointestinal</b>		Modificaciones de la microbiota intestinal
<b>Sistema inmunitario</b>	Síntomas multisistémicos	-Respuesta inflamatoria inmune persistente que altera el funcionamiento de los órganos: alteraciones fenotípicas y funcionales de larga duración en los linfocitos activados, disminución de la cantidad de células dendríticas y alteraciones persistentes de los marcadores de activación -Autoinmunidad: autoanticuerpos contra los receptores nociceptivos, proteínas inmunomoduladoras (incluidas citoquinas, quimioquinas, componentes del complemento y proteínas de la superficie celular) y componentes tisulares -Persistencia de los ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en los tejidos

En resumen, los datos actuales no permiten concluir cual es el origen último de la enfermedad. Además, el carácter heterogéneo de la misma posiblemente implique a diferentes determinantes y no se trate de una única causa, y como se señalaba previamente, sean varios mecanismos entrelazados o superpuestos, los responsables de los síntomas. Desgraciadamente, esto plantea la dificultad añadida de poder diseñar estrategias terapéuticas efectivas para todas las personas con condiciones post-COVID-19 y explica porque, hasta la fecha, no se dispone de ningún tratamiento efectivo para esta entidad.

#### 2.2.4. Manifestaciones clínicas

Existe suficiente evidencia como para poder describir el carácter multisistémico de la enfermedad y de los síntomas, de los que se han descrito más de 200<sup>11</sup>. A continuación, se proporciona un listado de los más frecuentes (no necesariamente por orden de presentación):

- Fatiga o cansancio
- Disnea (sensación de falta de aire) o sensación de incremento del esfuerzo respiratorio.
- Malestar post-esfuerzo y/o poca resistencia a la realización de esfuerzos físicos o cognitivos
- “Neblina mental” o dificultad para la elaboración del pensamiento
- Deterioro cognitivo de perfil subcortical caracterizado por la disfunción ejecutiva (déficit en la generación de estrategias para la resolución problemas, falta de iniciativa, dificultad para formular metas), trastornos de la atención, afectación de la memoria, enlentecimiento cognitivo y motor, con alteración de la emisión del lenguaje, con frecuente asociación de trastornos del ánimo
- Insomnio y alteraciones del sueño y su calidad
- Tos
- Dolor torácico
- Cefalea
- Palpitaciones
- Artromialgias
- Parestesias
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Alteraciones dermatológicas y caída del cabello
- Anosmia o disgeusia
- Irregularidades del ciclo menstrual

Otros síntomas que se pueden presentar de forma habitual son: alteraciones de la agudeza visual, pérdida de audición, acúfenos-tinnitus, odinofagia, persistencia de las

alteraciones en el gusto y el olfato, mareo, temblor de las extremidades, manifestaciones dermatológicas, entre las que destaca la caída del cabello.

Dos metaanálisis han sido publicados en mayo de 2022 analizando la prevalencia de los síntomas persistentes en las condiciones post- COVID-19. En el primero, Healey Q et al<sup>112</sup>, evalúan 19 estudios, de los cuales 13 son en pacientes hospitalizados, con un total de más de 10.000 pacientes, y con un tiempo de seguimiento que osciló entre 30 y 340 días. De los pacientes incluidos para el análisis, el 21% nunca había estado hospitalizado por COVID-19. En el segundo, presentado por Alkodaymi MS et al<sup>113</sup>. se recogen 63 estudios, con más de 250.000 pacientes, entre los que tan solo un estudio, fue realizado en el ámbito ambulatorio. En la tabla 5. se puede consultar un resumen de la frecuencia de los síntomas más habituales.

**Tabla 5.** Prevalencia estimada de los principales síntomas de la condición post-COVID-19 entre 3 y 6 meses después del diagnóstico de la infección por SARS-CoV2.

	<i>Healey Q et al</i>	<i>Alkodaymi MS et al</i>
<i>Fatiga</i>	37%	32%
<i>Disnea</i>	21%	29%
<i>Mialgias</i>	17%	12%
<i>Tos</i>	11%	15%
<i>Cefalea</i>	5%	12%
<i>Dolor torácico</i>	3%	11%
<i>Dificultad para concentrarse</i>	NA	22%
<i>Deterioro cognitivo</i>	NA	14%
<i>Insomnio</i>	NA	24%
<i>Depresión</i>	NA	14%
<i>Ansiedad</i>	NA	21%

NA: no analizado.

Además de la frecuencia, es importante reseñar algunas características respecto al comportamiento de las manifestaciones clínicas<sup>107</sup>:

- Pueden tener un carácter fluctuante y su número, intensidad y asociaciones de aparición pueden variar con el tiempo. La percepción sintomática es generalmente

cambiante tanto en el tiempo como en la forma, presentando un patrón típico de recaída-remisión en la mayoría de los pacientes.

- La intensidad de los síntomas suele responder a diferentes estímulos, principalmente a la actividad física y mental o al estrés, empeorándolos.

### **2.2.5. Evolución natural y pronóstico**

Estudios observacionales aprecian una mejoría espontánea progresiva en la mayoría de los pacientes con el paso del tiempo, que acontece entre uno y dos años después de la enfermedad aguda<sup>97,114</sup>. Sin embargo, parece que no todos los síntomas se comportan de la misma manera, pudiendo algunos de ellos tener un carácter más perseverante e incluso, tener la capacidad de empeorar transcurridos largos periodos de tiempo. Esto puede ocurrir en concreto, con mayor frecuencia, con la disnea, la fatiga y las alteraciones del estado de ánimo.<sup>97,114</sup>

Pese a la mejoría progresiva esperable, los pacientes que tras un ingreso por COVID-19 desarrollaran síntomas persistentes tienen una probabilidad significativamente mayor que los que no los presentan de referir deterioro de la calidad de vida, de realizar un mayor consumo de recursos médicos, de empeorar de su salud mental y de presentar limitaciones para realizar ejercicio físico<sup>97</sup>.

De hecho, la discapacidad o el impacto en la funcionalidad diaria, es una de las características que definen a esta enfermedad. Los síntomas que los pacientes describen como más incapacitantes son la fatiga, la disnea, la cefalea, los dolores osteoarticulares y las dificultades neurocognitivas<sup>115,116</sup>. En una encuesta realizada en nuestro país en pacientes con sintomatología persistente<sup>115</sup>, los pacientes describieron sus limitaciones de la siguiente forma: el 66% refirió presentar dificultad para realizar las actividades propias del hogar, el 72% algún tipo de limitación en sus trabajos y entre el 70% y el 74%, se veían incapacitados para atender a sus obligaciones con la familia o los amigos. Otra de las importantes consecuencias del impacto que tiene esta enfermedad es que, aún dos años después de haber sido diagnosticados, 1 de cada 10, no ha podido regresar a su puesto de trabajo por las limitaciones impuestas por los síntomas<sup>97</sup>.

En resumen, las personas que sufren de condiciones post-COVID-19 presentan un marcado deterioro de la calidad de vida. En uno de los primeros estudios realizados en este sentido, Meys R et al.<sup>117</sup> evidenciaron que, a los tres meses, y pese a tratarse de pacientes que no habían sido hospitalizados, el 40% de ellos se encontraban por debajo de los estándares de calidad de vida medidos a través del índice EQ-5D y de su escala analógica visual (EQ-VAS). Otro estudio que evaluó a los tres meses del alta médica de pacientes que habían precisado ingreso, las dimensiones que componen la escala de calidad de vida SF- 36 (función física, rol físico, dolor corporal, salud, vitalidad, función social, rol emoción y salud mental) fueron significativamente inferiores a la norma poblacional<sup>118</sup>.

Es evidente que estos pacientes sufren dificultades impuestas por su situación clínica, pero se le pueden sumar otras dificultades interpuestas por el medio. Durante estos dos años, los pacientes con long-COVID-19 han estado expuestos a diferentes formas de aislamiento social y personal, a la discriminación en sus puestos de trabajo en relación con las bajas prolongadas, a la pérdida de su identidad social por la imposibilidad para relacionarse social y laboralmente, a la pérdida de sus relaciones personales<sup>119</sup>, y desgraciadamente, al desprecio de una comunidad médica incrédula ante su situación, lo que ha empobrecido aún más su pronóstico.

Con todo lo anterior, se entiende la necesidad imperiosa de entender la fisiopatología y los mecanismos patogénicos de este síndrome, así como de desarrollar estrategias de tratamiento efectivo para disminuir la incidencia de las condiciones post-COVID-19 y, en caso de instaurarse, mejorar la reinserción personal y laboral de estas personas a una vida activa.

### **2.2.6. Tratamiento**

Hasta el momento, no hay ninguna opción de tratamiento farmacológico específica contra las condiciones post-COVID-19<sup>93</sup>. Entre las nuevas alternativas terapéuticas que se han manejado en estos dos últimos años se encuentran fármacos tan dispares como, por ejemplo: el oxígeno hiperbárico (NCT04842448), el antileucotrieno montelukast (NCT04695704), la deupirfenidona (NCT04652518), la suplementación con ribósido de nicotinamida (NCT04809974) o el uso de extractos de plantas con intención de que funcionen como



adaptógenos (NCT04795557). Esto es así, en parte, porque tal y como se ha descrito previamente (Fisiopatología 2.2.3.) no conocemos un único mecanismo fisiopatológico plausible que justifique la aparición de todos los síntomas en la condición post-COVID-19 dada su heterogénea forma de presentación.

Actualmente se proponen tratamientos inespecíficos dirigidos al control sintomático, es decir, un “síntoma-un fármaco”, sin atender a la causa subyacente. Por eso, el abordaje propuesto por los organismos internacionales (OMS, CDC, NICE) y las sociedades científicas pasa por mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de estos pacientes. Para conseguirlo es preciso un asesoramiento holístico de las personas afectadas y proporcionarles información de calidad, con consejos realistas sobre la naturaleza y el pronóstico de su enfermedad, así como enseñarles el automanejo de los síntomas<sup>120</sup>. Son ejemplos de esto último las recomendaciones con ejercicios respiratorios para mejorar la disnea o la tos, para terapia del lenguaje o las actividades para mejorar la afectación cognitiva a través de folletos explicativos.

Este enfoque multidimensional debe incluir también otras medidas como<sup>68,93,120</sup>:

- Mantener abiertas consultas que les permitan un acceso rápido para su evaluación en caso de agravamiento de los síntomas o aparición de nueva sintomatología. También es de utilidad utilizar los recursos que proporciona la telemedicina.
- Proporcionar a los pacientes soporte a través de medios audiovisuales o aplicaciones informáticas.
- Crear de grupos de apoyo presenciales y “on-line”, constituidos por otros pacientes con sus mismas preocupaciones y que además les permiten compartir recursos terapéuticos.
- Informar sobre el funcionamiento de otros servicios de apoyo tales como trabajadores sociales, ayuda a la dependencia o empleabilidad.
- Informar no solo al paciente, si no especialmente a los familiares o a las personas con las que convivan o compartan su vida, sobre las características y la evolución de la enfermedad.
- Educar y formar a la comunidad médica sobre esta patología.

### **2.2.7. Prevención**

Evidentemente, la mejor forma de evitar la aparición de la condición post-COVID-19, es evitar la adquisición de la infección por SARS-CoV2 (prevención primaria), por lo que, cualquier medida de control, ya sean la vacunación masiva, el distanciamiento personal o la higiene de manos, tendrá impacto en los casos venideros de la enfermedad. Sin embargo, persisten muchas necesidades no satisfechas por estas medidas preventivas, y especialmente con la vacunación. Por ejemplo, qué hacer con los pacientes que presentan contraindicaciones para la administración de las vacunas, cómo manejar la evanescencia de la inmunidad en población una población cada vez más envejecida o inmunodeprimida o cómo proporcionar protección en aquellos países donde la vacunación no es una realidad del día a día.

En cuanto a prevención secundaria, ninguno de los tratamientos utilizados durante la fase aguda, y que han demostrado disminuir la morbimortalidad asociada a la COVID-19, tales como los corticoides sistémicos, el remdesivir o los inhibidores de la IL-6 (tocilizumab y baricitinib), se han relacionado con una disminución del riesgo de long COVID, aunque se entienda que, dado que la gravedad de la infección es un factor de riesgo para su aparición, en tanto evitan el desarrollo de infecciones graves y críticas, también contribuyen a la disminución del total de casos. Tampoco ninguna otra terapia, farmacológica o basada en suplementación y nutraceútica, ha sido usada fuera de ensayos clínicos, y tan solo una veintena de estos estudios, han comunicado resultados insuficientes y no generalizables<sup>121</sup>.

Al igual que ha ocurrido en la enfermedad aguda, también se ha intentado el reposicionamiento de fármacos antiguos. Basado en las teorías que consideran la hiperactivación de los mastocitos como parte de la etiología del síndrome, algunos estabilizadores celulares como los flavonoides y los antihistamínicos, que tienen un efecto inhibitorio de la desgranulación, se han reposicionado en el tratamiento<sup>122,123</sup>. Para aquellos que consideran que la etiología de la condición post-COVID-19 se fundamenta en el daño endotelial difuso (endotelitis) y en la aparición de microtrombos, el tratamiento con anticoagulantes es considerado imprescindible para evitar su aparición. Hipotetizan que la anticoagulación precoz

en el curso de la infección aguda por SARS-CoV2 puede prevenir la aparición de las secuelas al evitar la liberación y mejorar la eliminación de las sustancias procoagulantes, proteger el endotelio vascular de la endotelitis, y finalmente, reducir las secuelas trombóticas causantes del long-COVID-19<sup>124</sup>.

Por otro lado, la vacunación parece tener un cierto impacto tanto en la probabilidad de desarrollar una condición post-COVID-19 en pacientes naive<sup>125</sup> como en el caso de reinfecciones de pacientes previamente vacunados<sup>126,127</sup>. Atendiendo a esta última población, que es la predominante en nuestro medio, en los dos estudios referidos la incidencia de síntomas persistentes se cuantificó a las 4 semanas y no a las 12 semanas postinfección, tal y como proponen las definiciones de condición post-COVID-19, por lo que no se pueden considerar como datos concluyentes a largo plazo. En el primer estudio, Al-Aly et al<sup>126</sup>, calcularon que diferencia del riesgo de aparición de long COVID-19 entre pacientes completamente vacunados con Ad26.COV2.S, BNT162b2 y mRNA-1273 y no vacunados fue del 15% (HR de 0,85, IC del 95%: 0,82-0,89). En el segundo estudio, de Antonelli M. et al<sup>127</sup>, donde se controlaron pacientes vacunados con BNT162b2, ChAdOx1 y mRNA-1273, la probabilidad de presentar síntomas persistentes a partir de los 28 días tras la infección fue aproximadamente un 50% menos respecto a los no vacunados. Por último, datos provenientes de un estudio observacional reciente<sup>128</sup> realizado con trabajadores de salud italianos vacunados con BNT162b2 y que habían desarrollado infecciones leves que no precisaron hospitalización, se encontró que la reducción de síntomas persistentes (de nuevo, al mes del evento), se redujo de forma proporcional al estatus vacunal: 41,8% (IC del 95%, 37,0-46,7%) en pacientes no vacunados, 30,0% (IC del 95%, 6,7-65,2%) con 1 dosis, 17,4% (IC del 95%, 7,8-31,4%) con 2 dosis y 16,0% (IC del 95%, 11,8-21,0%) con 3 dosis.

### **2.3. Condición post-COVID-19 y ejercicio físico.**

#### **2.3.1. Impacto de la pandemia sobre la actividad física (AF).**

Se puede entender, de forma intuitiva, que la pandemia, a lo largo de los dos últimos años, pero especialmente al principio de esta, ha tenido un impacto muy negativo en la AF de la

población, tanto en las personas sanas como en aquellos que tenían enfermedad previa. Las restricciones estrictas de la movilidad, los prolongados confinamientos domiciliarios impuestos, los cierres indiscriminados de los centros de ocio y de ejercicio, el cese de las actividades deportivas en clubes y en centros de entrenamiento, sumados al miedo de los pacientes a realizar ejercicio físico antes, pero también después de haber contraído la enfermedad, han impactado directamente en la cuantía de la actividad física realizada por prácticamente todos los grupos poblacionales.

En una revisión sistemática publicada a principios en abril de 2022, se analizó el impacto que ha tenido la pandemia por COVID-19 en la AF mundial<sup>129</sup>. Los resultados muestran una disminución de todos los parámetros analizados: el número de minutos totales de actividad, de los de actividad leve, moderada y vigorosa, del número de pasos diarios realizados y del tiempo dedicado a la AF en espacios abiertos o a actividades recreaciones. Además, los comportamientos sedentarios también se incrementaron de forma significativa, traduciéndose en un aumento del tiempo que pasamos sentados, mayor tiempo de exposición a pantallas y dispositivos móviles, en un incremento del tiempo medio de conexión en redes sociales y, en definitiva, del tiempo referido de inactividad.

El problema es que todo esto ha ocurrido en una población mundial previamente afecta de un claro problema de sedentarismo. Datos procedentes de EE.UU.<sup>130</sup> informan que 1 de cada 4 adultos no realiza ningún tipo de AF más allá de la realizada en su puesto de trabajo y tan solo 1 de cada 4 adultos y 1 de cada 6 menores de 18 años cumplen con las recomendaciones de ejercicio físico aeróbico y de fuerza. En España los datos son igual de desoladores: más de un tercio de la población de entre 18 y 74 años (34%) no realiza ningún tipo de AF en su tiempo libre de ocio, y el 40% solo la realiza de forma ocasional, es decir, casi dos tercios de la población española puede ser considerada formalmente como sedentaria.

Y el sedentarismo, hoy en día, es considerado como el cuarto factor de riesgo de muerte más prevalente y como responsable directo de aproximadamente el 5,5% de las muertes a nivel mundial. Se ha calculado que el riesgo de muerte de una persona inactiva es entre un 20% y un 30% superior que una que realiza AF suficiente<sup>131</sup>. También disponemos de evidencia que

indica que existe relación entre el sedentarismo y una mala percepción de la calidad de la salud física y mental y también entre este y la prevalencia de patologías crónicas como la diabetes, la hipertensión arterial o la obesidad, el subsiguiente consumo de fármacos derivado de estos diagnósticos, así como de la mortalidad por todas estas causas<sup>132,133</sup>.

Podemos concluir, por tanto, que la pandemia, además de los problemas derivados de la atención directa a la COVID-19, ha generado un empobrecimiento de la salud general de la población mundial y propiciado el incremento de los principales factores de riesgo poblacionales que determinan un mal pronóstico de la infección por SARS-CoV2.

### **2.3.2. Beneficios potenciales de la recuperación de la AF y del ejercicio**

La AF es una de las medidas preventivas más importantes para proteger a la población frente a las patologías crónicas no transmisibles, proporciona evidentes beneficios físicos, sociales y mentales en todos los grupos de edad<sup>134</sup> y, especialmente, permite mantener un sistema inmune sano y efectivo.

Son muchos los estudios que demuestran como la AF disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles como la cardiopatía isquémica, la diabetes mellitus y la obesidad<sup>135</sup>, que protege frente al desarrollo de deterioro neurocognitivo<sup>136</sup> y también previene la aparición de trastornos mentales, al mejorar la relación que tiene el estrés sobre la ansiedad y la depresión<sup>137</sup>. Y respecto al efecto que tiene la realización de ejercicio físico regular en los procesos infecciosos, la evidencia también demuestra que mejora la inmunovigilancia y que reduce la morbimortalidad frente a infecciones virales y bacterianas, incluidas las enfermedades respiratorias agudas más prevalentes<sup>138</sup>. Otros datos, apoyan que el ejercicio físico también podría desempeñar un rol relevante tras la vacunación, tal y como sugieren la evidencia disponible para la vacuna antigripal y el incremento que el ejercicio regular induce sobre la concentración de anticuerpos<sup>139</sup>. No es por tanto descabellado pensar que este efecto se podría reproducir en el caso de la vacunación por COVID-19, tal y como sugieren algunos autores<sup>140</sup>.

Después de una sesión corta de ejercicio moderado se produce el reclutamiento de células del sistema inmune (linfocitos activados, los natural killers (NK), los monocitos, los neutrófilos, etc.) lo que genera un incremento de las células defensivas circulantes y un refuerzo de su función, que se asocian a una reducción del estrés oxidativo y a un descenso de las citocinas proinflamatorias, en definitiva, induce una mejora de la inmunocompetencia. El efecto sobre del sistema inmune, no obstante, no es el único responsable de los efectos beneficiosos que proporciona la AF y el ejercicio en el manejo de las infecciones, también está relacionado con la respuesta humoral, hormonal y del sistema nervioso autónomo que se genera<sup>141</sup>.

El mecanismo último por el que esto ocurre es la producción de miocinas, citocinas producidas por el miocito o el tejido muscular que son liberadas de forma paracrina y exocrina a consecuencia de la contracción muscular). Entre estas se encuentran la interleucina 6 (IL-6), IL-8, IL-15, la musculina, miostatina, folistatina, la proteína 1 similar a la folistatina (Fstl 1), apelina e irisinael, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y un largo etcétera, siendo algunas de ellas o su interacción las responsables de activación del sistema inmune tras el ejercicio<sup>142</sup>. Estas citocinas inducen el reclutamiento y la selección de linfocitos activos, que además promueven la liberación de otras citocinas de perfil más favorable (antiinflamatorias) y consiguen la movilización de inmunoglobulinas de mucosas y circulantes más efectiva.

Se podría suponer por tanto que, si el ejercicio desempeña un papel tal importante en la en la vigilancia inmunológica, en la prevención de la enfermedad y en el mantenimiento de la salud, también podría desempeñar este papel en el contexto de la COVID-19.

### **2.3.3. Actividad física y pronóstico de la COVID-19**

Una revisión sistemática realizada por los CDC<sup>143</sup> y un metaanálisis de reciente publicación<sup>144</sup> proporcionan evidencia de cierta calidad sobre la relación entre la cantidad AF realizada por los pacientes (medida directa o indirectamente) y los resultados en salud relacionados con la COVID-19, siendo los resultados de ambos estudios superponibles.

Los datos sugieren la existencia de una asociación directa entre el incremento de la mortalidad, la gravedad de presentación clínica y el riesgo de hospitalización por COVID-19

aguda y el grado de inactividad física<sup>143,144</sup>. Además, se dispone de cierta evidencia como para afirmar que el riesgo de contraer la infección por SARS-COV2 disminuye con la realización de AF regular<sup>144,145</sup>. Los datos de la relación con el riesgo de precisar intubación orotraqueal, ventilación mecánica invasiva y la necesidad de ingreso en UCI<sup>143</sup> con la AF realizada previamente son menos consistentes.

Entre las aportaciones más relevantes del metaanálisis referido es que describe que la relación AF-pronóstico COVID-19 es dosis dependiente respuesta de forma no lineal. El efecto protector frente a un resultado adverso (muerte y riesgo de desarrollar enfermedad grave) disminuye significativamente una vez sobrepasado el umbral de los 500 MET-min/semana de AF. No es de sorprender que la cantidad de AF más beneficiosa de 500-1000 MET-min/semana, sea la que equivale a las recomendaciones generales de AF del ACSM (del ingl. *American College of Sport Medicine*) para la población general adulta: 150-300 minutos de actividad moderada y 75-150 min de actividad de vigorosa intensidad a la semana<sup>146</sup>.

Los hallazgos de estas dos publicaciones refuerzan a los que relacionan un menor riesgo de desarrollar infecciones con la realización de suficiente AF<sup>147</sup>, efecto directamente relacionado con las mejoras cuantificadas en la mejora de inmunovigilancia, tal y como se ha comentado previamente. Y también guardan relación con aquellas investigaciones que demuestran que las personas que realizan más AF presentan, no solo menos riesgo de enfermedad, sino también menor duración y severidad de los síntomas tras una infección respiratoria aguda<sup>148,149</sup>.

Persiste la duda sobre el papel protector que pueda desempeñar la AF en la severidad, en la duración y en el número de síntomas en las personas que sufren síntomas persistentes propios de la condición post-COVID-19. Por ello, en el Estudio II de esta Tesis Doctoral hipotetizamos que, al igual que la AF parece un factor determinante de la gravedad de la enfermedad aguda por COVID-19, la AF, podría resultar un factor protector frente al desarrollo de los síntomas en las condiciones post-COVID-19. Dado que las recomendaciones de salud pública para alcanzar un nivel saludable de AF incluyen la realización de ejercicio de resistencia y de al menos dos días de ejercicio de fuerza, el diseño del entrenamiento del ensayo RECOVE

incluyó ambas modalidades en una planificación de entrenamiento concurrente, a la que se añadió de forma complementaria, el entrenamiento de la musculatura inspiratoria.

#### **2.3.4. Relación entre el ejercicio físico y la COVID-19**

En los pacientes que ha sufrido COVID-19 aguda, el efecto beneficioso en el pronóstico de la enfermedad mediado por la AF (mortalidad, gravedad y hospitalización) podría radicar en la adquisición de mejores niveles de fuerza y una superior condición cardiovascular. Diversos estudios muestran que, después de ajustar por otros factores de riesgo de COVID-19 grave, como la obesidad, el tabaquismo o la presencia de comorbilidades, la fuerza<sup>150,151</sup> y el fitness cardiovascular<sup>150,152</sup> antes de enfermar, se relacionan directamente con el pronóstico de la enfermedad.

Por ejemplo, en el estudio de Ekblom-Bak et al.<sup>152</sup>, por cada pérdida de un mililitro/kg/min de  $VO_{2max}$  estimado en un test submaximal según su protocolo, se incrementaba en un 2% el riesgo de sufrir una COVID-19 aguda grave, descrito en esta investigación como un desenlace compuesto por hospitalización, ingreso en la unidad de cuidados intensivos o muerte (OR 0,98, IC del 95 % 0,970 a 0,998). Además, se encontró que el riesgo de enfermedad grave se duplicaba si el  $VO_{2max}$  estimado se encontraba entre 32 y 46 mil/kg/min (OR 2,35, IC del 95% 1,55 a 3,55) pudiendo llegar a quintuplicar si era inferior a 25 mil/kg/min (OR 5,12, IC del 95% 3,30 a 7,95). Para el caso de la fuerza muscular, en el estudio de Af Geijerstam et al<sup>150</sup>, existió una relación lineal entre la pérdida de fuerza y el riesgo de cualquiera de estos mismos eventos adversos, aunque la potencia de la asociación disminuyó al ajustar, precisamente, por el nivel de fitness cardiovascular ( $VO_{2max}$ ), que parece ser un factor determinante.

Esta relación entre condición física y enfermedad es, además, bidireccional. Es decir, la propia COVID-19 causa también un impacto directo sobre la aptitud cardiovascular y la fuerza de los pacientes, tanto si permanecen sintomáticos a largo plazo como si no. Si contar los datos relativos a los pacientes que han precisado ingreso (la hospitalización y la gravedad que motiva el ingreso son, por sí mismos son factores de riesgo de pérdida la condición física y mental en cualquier situación<sup>153</sup>), en los pacientes que han sufrido COVID-19 leve y que manifiestan



sintomatología persistente, se pueden encontrar llamativas alteraciones en la evaluación del fitness cardiovascular.

Múltiples estudios han evaluado estas alteraciones a través de la medición de los cambios que se producen en la prueba de esfuerzo máxima (patrón de oro para medir la capacidad para realizar ejercicio en pacientes con disnea y fatiga, síntomas predominantes en la condición post-COVID-19 como se ha comentado previamente) encontrando una reducción universal en el  $VO_{2max}^{154}$ , hallazgo que caracteriza al desacondicionamiento físico. Otras alteraciones posibles que se pueden encontrar son la disminución de la carga de trabajo máxima (Watts), el incremento del equivalente ventilatorio de CO2 ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) y pendientes de eficiencia de consumo oxígeno (OUES) disminuidas que traducen principalmente la ineficiencia muscular para la extracción de oxígeno durante el ejercicio, también propio de sujetos no entrenados.

A continuación, se pueden consultar estas y otras alteraciones frecuentes que se podrían encontrar en una prueba de esfuerzo en un paciente sintomático con una condición post-COVID-19.

**Tabla 6.** Hallazgos posibles en la prueba de esfuerzo que orientan sobre la naturaleza de los síntomas en la condición post-COVID-19<sup>155</sup>.

Patología	Hallazgos
<b>Desacondicionamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VO2 pico y max bajos (&lt;85% previsto), a pesar de un buen esfuerzo</li> <li>▪ VT1 (del ingl. <i>Ventilatory Thershold 1</i>, o primer umbral ventilatorio) bajo (&lt;40% del VO2max previsto)</li> <li>▪ Respuestas cardiovasculares, ventilatorias y de intercambio de gases normales (patrón más frecuente)</li> </ul>
<b>Alteraciones ventilatorias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VO2 pico y max bajos (&lt;85% previsto)</li> <li>▪ Incapacidad para reclutar completamente <math>V_T</math> (Volumen Tidal o Volumen corriente)</li> <li>▪ Respiración rápida y superficial u otro patrón de respiración anormal (respiración disfuncional)</li> <li>▪ Reserva respiratoria reducida (&lt;11 L)</li> <li>▪ Pendiente VE/VCO2 elevada (&gt;32)</li> <li>▪ Hiperinsuflación dinámica con baja capacidad inspiratoria</li> </ul>

<b>Alteraciones cardíacas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bucles de flujo-volumen anormales durante el ejercicio</li> <li>▪ VO<sub>2</sub> pico y max bajos (&lt;85% previsto)</li> <li>▪ Anormalidad de la frecuencia cardíaca en cargas altas (tanto incrementada como disminuida)</li> <li>▪ Pulso de O<sub>2</sub> bajo y meseta temprana (&lt;80% previsto)</li> <li>▪ Pendiente VE/VCO<sub>2</sub> elevada (&gt;32)</li> <li>▪ OUES disminuido (pendiente de VO<sub>2</sub>/ logVE)</li> </ul>
<b>Alteraciones de la vasculatura pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desaturación con el ejercicio: disminución de PaO<sub>2</sub> o SpO<sub>2</sub></li> <li>▪ Ampliación de la diferencia Aa (alveolo-arterial) de oxígeno &gt;35</li> <li>▪ Pendiente VE/VCO<sub>2</sub> elevada (&gt;32 a 34)</li> <li>▪ Pulso de O<sub>2</sub> bajo y meseta temprana</li> </ul>
<b>Alteraciones metabólicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VO<sub>2</sub> pico y max bajos (&lt;85% previsto), a pesar de un buen esfuerzo</li> <li>▪ AT VO<sub>2</sub> (del ingl. <i>Anaerobic Thershold</i>, o umbral anaeróbico) bajo (&lt;40% del VO<sub>2</sub> máximo previsto)</li> <li>▪ Respuestas cardiovasculares, ventilatorias y de intercambio de gases normales</li> <li>▪ OUES disminuido (pendiente de VO<sub>2</sub>/logVE)</li> </ul>

Parece evidente que muchos de los pacientes con estas manifestaciones persistentes que comparten estos hallazgos, se podrían beneficiar de programas de entrenamiento de resistencia dirigido con objeto de conseguir una recuperación de los niveles pre-infección de VO<sub>2max</sub> y una normalización de otros parámetros determinantes tanto del gasto cardiaco como de la ventilación pulmonar. Además, a lo anterior, se podría añadir una rehabilitación específica con objeto de mejorar la fuerza muscular perdida, incluyendo el entrenamiento de la musculatura respiratoria, ya que el deterioro de esta también parece contribuir al desarrollo de los síntomas.

De hecho, algunos autores han demostrado que una rehabilitación iniciada de forma precoz después de las formas más graves de la infección por SARS-CoV2 mejora la recuperación a largo plazo y la funcionalidad de los pacientes tras el alta hospitalaria<sup>156</sup> por lo que podría prevenir el desarrollo de long-COVID-19 en pacientes que han precisado hospitalización y que presentan secuelas derivadas de la infección aguda. Otras experiencias que han evaluado diferentes programas de rehabilitación pulmonar<sup>157</sup> y entrenamiento de la musculatura respiratoria<sup>158</sup> en pacientes con criterios diagnósticos de long-COVID-19, han evidenciado mejorías en las escalas de disnea, de calidad de vida y de capacidad funcional

medida en la escala PCFS (del ing. *Post COVID-19 Functional Scale*) y en parámetros funcionales como la fuerza de la musculatura respiratoria, el número de metros caminados en el test de los 6 minutos o en la prevalencia de síntomas como la disnea o la fatiga. Dos estudios recientes<sup>159160</sup> ambos de pequeño tamaño, con pacientes que en su mayoría habían precisado ingreso hospitalario, basado en programas de ejercicio multicomponente, muestran cómo es posible la recuperación del  $VO_{2max}$  (entre otras determinaciones como la pendiente VE/VCO<sub>2</sub>, Wpico, o el AT VO<sub>2</sub>) y de la fuerza muscular, así como la mejoría de algunas escalas seleccionadas de calidad de vida (SF-36) y síntomas como la depresión y la ansiedad. Hay que destacar que estos dos estudios comparten entre sus limitaciones que se trata de proyectos no controlados y de tiempo de duración de síntomas desde el diagnóstico en el límite de los 3 meses.

En conclusión, si la aptitud cardiorrespiratoria y fuerza muscular se relacionan con la sintomatología y el pronóstico de la enfermedad aguda por COVID-19 podemos hipotetizar que también ocurre así en la condición post-COVID-19 (Estudio II) y, lo que es más importante, que la prescripción de ejercicio físico multicomponente o de la musculatura respiratoria podría proporcionar ventajas en la recuperación de ambas cualidades, así como en la percepción sintomática y en la calidad de vida de estos pacientes (Estudio III). Demostrar estas hipótesis, posicionaría el ejercicio físico como una medida imprescindible para la prevención y el tratamiento de la COVID-19 y sus secuelas.

### **3. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544. doi:10.1038/S41564-020-0695-Z
2. World Health Organization (WHO). Pneumonia of unknown cause – China. Accessed August 14, 2022. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
3. World Health Organization (WHO). IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). Accessed August 14, 2022. <https://www.who.int/director->

- general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)
4. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Accessed August 14, 2022. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
  5. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1015. doi:10.1097/CM9.0000000000000722
  6. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
  7. McIntosh K, Perlman S. Coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (SROM). In: Bennett JE, ed. *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. Eighth. Elsevier; 2016:2030-2038.
  8. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol*. 2022;40(2):182. doi:10.1016/J.IJMMB.2022.02.005
  9. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371. doi:10.1136/BMJ.M3862
  10. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells 2021, Vol 10, Page 821*. 2021;10(4):821. doi:10.3390/CELLS10040821
  11. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Accessed August 15, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
  12. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020;182(4):812-827.e19. doi:10.1016/J.CELL.2020.06.043
  13. Davies NG, Jarvis CI, van Zandvoort K, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature 2021* 593:7858. 2021;593(7858):270-274. doi:10.1038/s41586-021-03426-1
  14. Murillo E, Palacio-Rua K, Afanador-Ayala C, García-Correa JF, Zuluaga AF. Validación de una nueva estrategia para la identificación de variantes de SARS-CoV-2 mediante secuenciación del gen espiga por Sanger. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Published online May 2022. doi:10.1016/J.EIMC.2022.04.014
  15. Hadfield J, Megill C, Bell SM, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics*. 2018;34(23):4121-4123. doi:10.1093/BIOINFORMATICS/BTY407
  16. GISAID. GISAID - Variants Dashboard. Accessed August 15, 2022. <https://gisaid.org/variants-dashboard/>

17. Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias. Ministerio de Sanidad. *Actualización de La Situación Epidemiológica de Las Variantes de SARS-CoV-2 En España.*
18. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv.* 2020;10:2020.12.21.20248640. doi:10.1101/2020.12.21.20248640
19. Nextstrain. Genomic epidemiology of SARS-CoV2 with subsampling focused globally over the past 6 months. Accessed August 15, 2022. <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/6m>
20. Higdon MM, Baidya A, Walter KK, et al. Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the omicron variant. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1114-1116. doi:10.1016/s1473-3099(22)00409-1
21. World Health Organization (WHO). Severity of disease associated with Omicron variant as compared with Delta variant in hospitalized patients with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. Accessed August 15, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051829>
22. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMOA2001316/SUPPL\_FILE/NEJMOA2001316\_DISCLOSURES.PDF
23. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2020;174(1):69-79. doi:10.7326/M20-5008
24. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission. Accessed August 15, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>
25. Duval D, Palmer JC, Tudge I, et al. Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review. *BMJ.* 2022;377:e068743. doi:10.1136/BMJ-2021-068743
26. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2020;395(10242):1973-1987. doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9/ATTACHMENT/FAA1007C-5EA4-45CD-8970-D9FC324225FF/MMC1.PDF
27. Razani N, Malekinejad M, Rutherford GW. Clarification Regarding “Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review.” *J Infect Dis.* 2021;224(5):925-926. doi:10.1093/INFDIS/JIAB298
28. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2020;395(10242):1973-1987. doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9/ATTACHMENT/FAA1007C-5EA4-45CD-8970-D9FC324225FF/MMC1.PDF

29. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Spencer EA, et al. SARS-CoV-2 and the role of fomite transmission: a systematic review. *F1000Res*. 2021;10:233. doi:10.12688/F1000RESEARCH.51590.3
30. Trypsteen W, Van Cleemput J, van Snippenberg W, Gerlo S, Vandekerckhove L. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. *PLoS Pathog*. 2020;16(10). doi:10.1371/JOURNAL.PPAT.1009037
31. World Health Organization (WHO). Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2. Accessed August 15, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1>
32. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020 581:7809. 2020;581(7809):465-469. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
33. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13-e22. doi:10.1016/S2666-5247(20)30172-5
34. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):629-636. doi:10.1016/S1473-3099(20)30985-3
35. LM F, AH V, MK S, JC M. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(6):659-668. doi:10.1017/ICE.2020.1273
36. Diseases. NI of I. Active epidemiological investigation on SARS-CoV-2 infection caused by Omicron variant (Pango lineage B.1.1.529) in Japan: preliminary report on infectious period. Accessed August 16, 2022. <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/10884-covid19-66-en.html>
37. Jung J, Kim JY, Park H, et al. Transmission and Infectious SARS-CoV-2 Shedding Kinetics in Vaccinated and Unvaccinated Individuals. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2213606-e2213606. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.13606
38. Qiu X, Nergiz AI, Maraolo AE, Bogoch II, Low N, Cevik M. The role of asymptomatic and pre-symptomatic infection in SARS-CoV-2 transmission—a living systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(4):511. doi:10.1016/J.CMI.2021.01.011
39. Buitrago-Garcia D, Ipekci AM, Heron L, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: Update of a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2022;19(5):e1003987. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1003987
40. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kocielek LK. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):902-903. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2020.3651

41. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2031756-e2031756. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.31756
42. (ECDC), Control EC for D pPrevention and. Questions and answers on COVID-19: Children aged 1 – 18 years and the role of school settings. Accessed August 16, 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers/questions-answers-school-transmission>
43. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). COVID-19 Hospitalizations. Accessed August 21, 2022. [https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19\\_3.html](https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19_3.html)
44. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2020;21(1):52. doi:10.1016/S1473-3099(20)30764-7
45. Brainard J, Jones NR, Harrison F, Hammer CC, Lake IR. Super-spreaders of novel coronaviruses that cause SARS, MERS and COVID-19 : A systematic review. *medRxiv*. Published online March 15, 2022:2022.03.14.22272351. doi:10.1101/2022.03.14.22272351
46. Xin H, Wong JY, Murphy C, et al. The Incubation Period Distribution of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(12):2344-2352. doi:10.1093/CID/CIAB501
47. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMOA2001316/SUPPL\_FILE/NEJMOA2001316\_DISCLOSURES.PDF
48. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). COVID-19 Pandemic Planning Scenarios. Accessed August 16, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html>
49. Hussein M, Toraih E, Elshazli R, et al. Meta-analysis on Serial Intervals and Reproductive Rates for SARS-CoV-2. *Ann Surg*. 2021;273(3):416-423. doi:10.1097/SLA.0000000000004400
50. Thompson HA, Mousa A, Dighe A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Setting-specific Transmission Rates: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e754. doi:10.1093/CID/CIAB100
51. Kunasekaran M, Quigley A, Rahman B, et al. Factors Associated With SARS-CoV-2 Attack Rates in Aged Care—A Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(3). doi:10.1093/OFID/OFAC033
52. Da, Silva SJR, Nascimento JCF do, et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infect Dis*. Published online August 8, 2022. doi:10.1021/ACSINFECDIS.2C00204
53. Ramanathan M, Ferguson ID, Miao W, Khavari PA. SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 spike variants bind human ACE2 with increased affinity. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1070. doi:10.1016/S1473-3099(21)00262-0

54. Ge S, Wang X, Hou Y, Lv Y, Wang C, He H. Repositioning of histamine H 1 receptor antagonist: Doxepin inhibits viropexis of SARS-CoV-2 Spike pseudovirus by blocking ACE2. *Eur J Pharmacol.* 2021;896. doi:10.1016/J.EJPHAR.2021.173897
55. Universidad Nacional de Chimborazo. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. Accessed August 16, 2022. [https://www.redalyc.org/journal/5728/572866949012/html/#redalyc\\_572866949012\\_ref18](https://www.redalyc.org/journal/5728/572866949012/html/#redalyc_572866949012_ref18)
56. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology* 2022 20:5. 2022;20(5):270-284. doi:10.1038/s41579-022-00713-0
57. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):622-642. doi:10.1016/S2213-2600(21)00218-6
58. RENAVE (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica). CNE (Centro Nacional de Epidemiología). CNM (ISCIII. Instituto de Salud Carlos III). Informe N° 141. Situación de COVID-19 en España a 9 de agosto de 2022. Agosto 2022. Accessed August 15, 2022. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes COVID-19/INFORMES COVID-19 2022/Informe n° 141 Situación de COVID-19 en España a 9 de agosto de 2022.pdf>
59. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad. *Estrategia de Vigilancia y Control Frente a La COVID-19 Tras La Fase Aguda de La Pandemia.*
60. RENAVE (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica). CNE (Centro Nacional de Epidemiología). CNM (ISCIII. Instituto de Salud Carlos III). *Estrategia de Vigilancia Centinela de Infección Respiratoria Aguda En Atención Primaria y En Hospitales. Gripe, COVID-19 y Otros Virus Respiratorios.*
61. Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización N° 624. Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 12-08-2022. Accessed August 15, 2022. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
62. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1). doi:10.1186/S12879-020-05371-2
63. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022;399(10335):1618-1624. doi:10.1016/S0140-6736(22)00327-0
64. Talukder A, Razu SR, Alif SM, Rahman MA, Islam SMS. Association Between Symptoms and Severity of Disease in Hospitalised Novel Coronavirus (COVID-19) Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:1101. doi:10.2147/JMDH.S357867



65. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
66. Hariyanto TI, Rizki NA, Kurniawan A. Anosmia/Hyposmia is a Good Predictor of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection: A Meta-Analysis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021;25(1):e170. doi:10.1055/S-0040-1719120
67. Clifford CT, Pour TR, Freeman R, et al. Association between COVID-19 diagnosis and presenting chief complaint from New York City triage data. *Am J Emerg Med*. 2021;46:520-524. doi:10.1016/J.AJEM.2020.11.006
68. World Health Organization (WHO). *Clinical Management of COVID-19: Living Guideline*. 23 June 2022. Geneva.; 2022.
69. NIH (National Institutes of Health). Clinical Spectrum of SARS-CoV2 infection. COVID-19 Treatment Guidelines. Last update 8 august 2022. Accessed August 18, 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
70. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020–March 2021. *Prev Chronic Dis*. 2021;18:1-13. doi:10.5888/PCD18.210123
71. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Scientific Evidence for Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19. Accessed August 18, 2022. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-care%2Funderlying-evidence-table.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-care%2Funderlying-evidence-table.html)
72. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Age Group. Accessed August 18, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>
73. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Epidemiology. BMJ Best Practice. British Medical Journal. Accessed August 18, 2022. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/epidemiology>
74. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021;397(10287):1819-1829. doi:10.1016/S0140-6736(21)00947-8
75. World Health Organization (WHO). Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant: Technical brief and priority actions for Member States.
76. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 26:7. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
77. Jafari-Oori M, Moradian ST, Ebadi A, jafari M, Dehi M. Incidence of cardiac complications following COVID-19 infection: An umbrella meta-analysis study. *Heart & Lung*. 2022;52:136. doi:10.1016/J.HRTLNG.2022.01.001

78. Raina R, Mahajan ZA, Vasistha P, et al. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in COVID-19: A Systematic Review. *Blood Purif.* 2022;51(3):199-212. doi:10.1159/000514940
79. Guerrero JI, Barragán LA, Martínez JD, et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1). doi:10.1186/S12879-021-06185-6
80. Que Y, Hu C, Wan K, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: a major mechanism of morbidity and mortality. *Int Rev Immunol.* 2021;41(2):1. doi:10.1080/08830185.2021.1884248
81. Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias. Ministerio de Sanidad. *Información Clínica COVID-19.*; 2021.
82. Li D, Liao X, Ma Z, et al. Clinical status of patients 1 year after hospital discharge following recovery from COVID-19: a prospective cohort study. *Annals of Intensive Care* 2022 12:1. 2022;12(1):1-11. doi:10.1186/S13613-022-01034-4
83. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):747-754. doi:10.1016/S2213-2600(21)00174-0
84. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Annals of Medicine and Surgery.* 2022;77:103590. doi:10.1016/J.AMSU.2022.103590
85. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Accessed August 22, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
86. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(2):130-140. doi:10.1016/S2215-0366(20)30462-4
87. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594-600. doi:10.1016/J.BBI.2020.07.037
88. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013-1022. doi:10.1002/JMV.26368
89. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine* 2022 28:3. 2022;28(3):583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3
90. Mao Y, Wang W, Ma J, Wu S, Sun F. Reinfection rates among patients previously infected by SARS-CoV-2: systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(2):145. doi:10.1097/CM9.0000000000001892
91. Helfand M, Fiordalisi C, Wiedrick J, et al. Risk for Reinfection after SARS-CoV-2: A Living, Rapid Review for American College of Physicians Practice Points on the Role of the Antibody Response in Conferring Immunity following SARS-CoV-2 Infection. *Ann*

*Intern Med.* 2022;175(4):547-555. doi:10.7326/M21-4245/SUPPL\_FILE/M21-4245\_SUPPLEMENT.PDF

92. Slezak J, Bruxvoort K, Fischer H, Broder B, Ackerson B, Tartof S. Rate and severity of suspected SARS-Cov-2 reinfection in a cohort of PCR-positive COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021;27(12):1860.e7-1860.e10. doi:10.1016/j.cmi.2021.07.030
93. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Accessed August 20, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
94. World Health Organization (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Accessed August 20, 2022. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)
95. Office for National Statis. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 4 august 2022. Accessed August 21, 2022. [https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditions anddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infecti onintheuk/4august2022](https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infecti onintheuk/4august2022)
96. National Center for Health Statistics (NCHS). Long COVID - Household Pulse Survey - COVID-19. Accessed August 22, 2022. <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm>
97. Huang L, Li X, Gu X, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022;0(0). doi:10.1016/s2213-2600(22)00126-6
98. Ballering A V, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM, Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet.* 2022;400(10350):452-461. doi:10.1016/S0140-6736(22)01214-4/ATTACHMENT/A33FC139-5E2E-4902-8494-B2D7AFAF02AB/MMC1.PDF
99. Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe.* 2021;6:100122. doi:10.1016/J.LANEPE.2021.100122
100. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2021;92:55. doi:10.1016/J.EJIM.2021.06.009
101. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Valle NCA del, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022;12(1). doi:10.1038/S41598-022-13495-5
102. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;36:100899. doi:10.1016/J.ECLINM.2021.100899
103. Nguyen NN, Hoang VT, Dao TL, Dudouet P, Eldin C, Gautret P. Clinical patterns of somatic symptoms in patients suffering from post-acute long COVID: a systematic

- review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2022;41(4):515. doi:10.1007/S10096-022-04417-4
104. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature Medicine* 2022 28:8. 2022;28(8):1706-1714. doi:10.1038/s41591-022-01909-w
  105. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nature Communications* 2022 13:1. 2022;13(1):1-11. doi:10.1038/s41467-022-30836-0
  106. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2022;399(10343):2263. doi:10.1016/S0140-6736(22)00941-2
  107. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10). doi:10.3390/IJERPH18105329
  108. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. <https://doi.org/10.1080/0785389020222076901>. 2022;54(1):1473-1487. doi:10.1080/07853890.2022.2076901
  109. Wang C, Yu C, Jing H, et al. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi:10.3389/FCIMB.2022.861703
  110. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020;100:327-332. doi:10.1016/J.IJID.2020.09.016
  111. Rodríguez Ledo P, Armenteros del Olmo L, Rodríguez Rodríguez E, Gómez Acebo F. Descripción de los 201 síntomas de la afectación multiorgánica producida en los pacientes afectados por la COVID-19 persistente. *Medicina General y de Familia*. 2021;10(2):60-68. doi:10.24038/MGYF.2021.016
  112. Healey Q, Sheikh A, Daines L, Vasileiou E. Symptoms and signs of long COVID: A rapid review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022;12. doi:10.7189/JOGH.12.05014
  113. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(5):657-666. doi:10.1016/J.CMI.2022.01.014/ATTACHMENT/26F800C8-1151-4B4E-9F27-500BDAE48654/MMC1.DOCX
  114. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2021;398(10302):747-758. doi:10.1016/S0140-6736(21)01755-4
  115. Sociedad española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). *Encuesta COVID-19 Persistente*.
  116. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38. doi:10.1016/J.ECLINM.2021.101019

117. Meys R, Delbressine JM, Goërtz YMJ, et al. Generic and Respiratory-Specific Quality of Life in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 3993. 2020;9(12):3993. doi:10.3390/JCM9123993
118. Qu G, Zhen Q, Wang W, et al. Health-related quality of life of COVID-19 patients after discharge: A multicenter follow-up study. *J Clin Nurs*. 2021;30(11-12):1742-1750. doi:10.1111/JOCN.15733
119. Evans N, Hereth B, Tubig P, et al. Long covid and disability: a brave new world. *BMJ*. 2022;378(e069868). doi:10.1136/bmj-2021-069868
120. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions. Accessed August 20, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-management.html>
121. CADTH (Canada's Drug and Health Technology Agency). Post-COVID-19 Condition Scoping Review. Last update 24 May 2022. Accessed August 7, 2022. <https://www.cadth.ca/post-covid-19-condition-scoping-review>
122. Ruggiero V, Aquino RP, Gaudio P Del, Campiglia P, Russo P. Post-COVID Syndrome: The Research Progress in the Treatment of Pulmonary sequelae after COVID-19 Infection. *Pharmaceutics* 2022, Vol 14, Page 1135. 2022;14(6):1135. doi:10.3390/PHARMACEUTICS14061135
123. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374. doi:10.1136/BMJ.N1648
124. Wang C, Yu C, Jing H, et al. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi:10.3389/FCIMB.2022.861703
125. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ*. 2022;377:e069676. doi:10.1136/BMJ-2021-069676
126. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 2022 28:7. 2022;28(7):1461-1467. doi:10.1038/s41591-022-01840-0
127. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):43-55. doi:10.1016/S1473-3099(21)00460-6
128. Azzolini E, Levi R, Sarti R, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA*. 2022;328(7):676-678. doi:10.1001/JAMA.2022.11691
129. Park AH, Zhong S, Yang H, Jeong J, Lee C. Impact of COVID-19 on physical activity: A rapid review. *J Glob Health*. 2022;12:5003. doi:10.7189/JOGH.12.05003
130. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Physical Activity and COVID-19. Accessed September 3, 2022. <https://www.cdc.gov/physicalactivity/physical-activity-and-COVID-19.html>

131. World Health Organization (WHO). Physical Activity. Accessed September 3, 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
132. Aragonés Clemente MT, Fernández Navarro P, Ley Vega de Seoane V. *Actividad Física y Prevalencia de Patologías En La Población Española. Ministerio de Educación y Formación Profesional.*; 2016.
133. Coleman CJ, McDonough DJ, Pope ZC, Pope CA. Dose–response association of aerobic and muscle-strengthening physical activity with mortality: a national cohort study of 416 420 US adults. *Br J Sports Med*. Published online August 11, 2022. doi:10.1136/BJSPORTS-2022-105519
134. Reiner M, Niermann C, Jekauc D, Woll A. Long-term health benefits of physical activity—a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2013;13(1). doi:10.1186/1471-2458-13-813
135. Anderson E, Durstine JL. Physical activity, exercise, and chronic diseases: A brief review. *Sports Medicine and Health Science*. 2019;1(1):3-10. doi:10.1016/J.SMHS.2019.08.006
136. Paillard T, Rolland Y, de Barreto PS. Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease: A Narrative Review. *Journal of Clinical Neurology*. 2015;11(3):212-219. doi:10.3988/JCN.2015.11.3.212
137. Rebar AL, Stanton R, Geard D, Short C, Duncan MJ, Vandelanotte C. A meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. *Health Psychol Rev*. 2015;9(3):366-378. doi:10.1080/17437199.2015.1022901
138. Nieman DC. Exercise Is Medicine for Immune Function: Implication for COVID-19. *Curr Sports Med Rep*. 2021;20(8):395-401. doi:10.1249/JSR.0000000000000867
139. Dinas PC, Koutedakis Y, Ioannou LG, Metsios G, Kitas GD. Effects of Exercise and Physical Activity Levels on Vaccination Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(5). doi:10.3390/VACCINES10050769
140. Valenzuela PL, Simpson RJ, Castillo-García A, Lucia A. Physical activity: A coadjuvant treatment to COVID-19 vaccination? *Brain Behav Immun*. 2021;94:1. doi:10.1016/J.BBI.2021.03.003
141. Ramírez-Vélez R, Oteiza J, de Tejerina JMCF, et al. Resistance training and clinical status in patients with postdischarge symptoms after COVID-19: protocol for a randomized controlled crossover trial “The EXER-COVID Crossover Study”. *Trials*. 2022;23(1):643. doi:10.1186/S13063-022-06608-Y/TABLES/1
142. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 2020;41(4):594-609. doi:10.1210/ENDREV/BNAA016
143. Hill AL, Whitfield G, Okasako-Schmucker DL, Wassef M, Robinson TM, Kumasaka JK. Brief Summary of Findings on the Association Between Physical Inactivity and Severe COVID-19 outcomes.
144. Ezzatvar Y, Ramírez-Vélez R, Izquierdo M, Garcia-Hermoso A. Physical activity and risk of infection, severity and mortality of COVID-19: a systematic review and non-linear dose–response meta-analysis of data from 1 853 610 adults. *Br J Sports Med*. 2022;0:bjsports-2022-105733. doi:10.1136/BJSPORTS-2022-105733

145. Lee SW, Lee J, Moon SY, et al. Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: A nationwide cohort study. *Br J Sports Med*. Published online 2021:901-912. doi:10.1136/bjsports-2021-104203
146. Department of Health and Human Services. *Physical Activity Guidelines for Americans. 2nd Edition.*; 2018.
147. Chastin SFM, Abaraogu U, Bourgois JG, et al. Effects of Regular Physical Activity on the Immune System, Vaccination and Risk of Community-Acquired Infectious Disease in the General Population: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2021;51(8):1673-1686. doi:10.1007/S40279-021-01466-1/FIGURES/5
148. Wong CM, Lai HK, Ou CQ, et al. Is exercise protective against influenza-associated mortality? *PLoS One*. 2008;3(5). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0002108
149. Fierens L, Goossens E. Exercise versus no exercise for the occurrence, severity and duration of acute respiratory infections. *Int J Nurs Pract*. 2021;27(2):e12891. doi:10.1111/IJN.12891
150. Af Geijerstam A, Mehlig K, Börjesson M, et al. Fitness, strength and severity of COVID-19: a prospective register study of 1 559 187 Swedish conscripts. *BMJ Open*. 2021;11(7):e051316. doi:10.1136/BMJOPEN-2021-051316
151. Maltagliati S, Sieber S, Sarrazin P, et al. Muscle strength explains the protective effect of physical activity against COVID-19 hospitalization among adults aged 50 years and older. <https://doi.org/10.1080/02640414.2021.1964721>. 2021;39(24):2796-2803. doi:10.1080/02640414.2021.1964721
152. Ekblom-Bak E, Väisänen D, Ekblom B, et al. Cardiorespiratory fitness and lifestyle on severe COVID-19 risk in 279,455 adults: a case control study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2021;18(1):1-16. doi:10.1186/S12966-021-01198-5/FIGURES/2
153. Chen Y, Almirall-Sánchez A, Mockler D, Adrion E, Domínguez-Vivero C, Romero-Ortuño R. Hospital-associated deconditioning: Not only physical, but also cognitive. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022;37(3). doi:10.1002/GPS.5687
154. Durstenfeld MS, Sun K, Tahir PM, et al. Cardiopulmonary exercise testing to evaluate post-acute sequelae of COVID-19 (“Long COVID”): a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. Published online June 16, 2022. doi:10.1101/2022.06.15.22276458
155. Mikkelsen M, Abramoff B. COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness (“Long COVID”). Uptodate. Published 2022. Accessed September 3, 2022. [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-and-management-of-adults-with-persistent-symptoms-following-acute-illness-long-covid?search=complicaciones pulmonares por covid&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-and-management-of-adults-with-persistent-symptoms-following-acute-illness-long-covid?search=complicaciones pulmonares por covid&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=)
156. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. Covid-19 and post intensive care syndrome: A call for action. *J Rehabil Med*. 2020;52(4). doi:10.2340/16501977-2677
157. Nopp S, Moik F, Klok FA, et al. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration*. 2022;101(6):593-601. doi:10.1159/000522118

158. McNarry MA, Berg RMG, Shelley J, et al. Inspiratory Muscle Training Enhances Recovery Post COVID-19: A Randomised Controlled Trial. *Eur Respir J*. 2022;2103101(Advance online publication). doi:10.1183/13993003.03101-2021
159. Compagno S, Palermi S, Pescatore V, et al. Physical and psychological reconditioning in long COVID syndrome: Results of an out-of-hospital exercise and psychological - based rehabilitation program. *IJC Heart & Vasculature*. 2022;41:101080. doi:10.1016/J.IJCHA.2022.101080
160. 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(7):e258-e260. doi:10.1093/EURJPC/ZWAC019





# **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**



#### 4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Los objetivos de esta Tesis Doctoral son múltiples, y se plantean en tres estudios diferentes y complementarios:

En una primera investigación (Estudio I, *Artículo 1*), de carácter narrativo, el objetivo general es dotar a los investigadores de una base teórica donde se justifiquen los potenciales beneficios que puede tener ejercicio físico en la mejora de la condición post-COVID-19. Existe una evidencia indiscutible que apoya el uso del ejercicio físico, no solo como medida de prevención sino también en el manejo sintomático de un gran número de patologías crónicas no transmisibles, pero también en el manejo de síndromes de sensibilización central como la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica que comparten características con las denominadas condiciones post-COVID-19.

Cada vez hay más pruebas que demuestran que los supervivientes de la COVID-19 pueden experimentar síntomas persistentes que afectan a diferentes órganos y sistemas después de la fase aguda de la infección. El segundo estudio (Estudio II, *Artículo 2 y 3*), de naturaleza descriptiva, tiene como objetivo principal estimar la prevalencia de los síntomas persistentes tras la infección por COVID-19 que afectan a los sistemas respiratorio, cardiovascular, musculoesquelético y neurocognitivos y si existe alguna relación entre estas manifestaciones a largo plazo con la condición física y el grado de actividad física que desempeñan los participantes en el ensayo clínico RECOVE.

En el tercer estudio (Estudio III, *Artículos 4 y 5*) se analiza la efectividad de un programa de entrenamiento concurrente, del entrenamiento de la musculatura respiratoria (entrenamiento de la musculatura inspiratoria con un dispositivo de resistencia de flujo tipo *Powerbreath*®) y de las recomendaciones autoguiadas emitidas por la OMS (Organización Mundial de la Salud) para la rehabilitación tras la COVID-19 (*Support for Rehabilitation: Self-Management after COVID-19 Related Illness*), en la recuperación de la condición física, en el control sintomático y en la mejora de la calidad de vida de los participantes con condición post-COVID-19 del ensayo clínico RECOVE

Estos objetivos generales se presentan a continuación de manera más concreta.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS ESTUDIO I**

- i. Realizar un resumen de la información disponible hasta el momento sobre la condición post-COVID-19: definición, características clínicas y mecanismos fisiopatológicos.
- ii. Describir el potencial papel que desempeña el ejercicio físico para el alivio sintomático de muchas de las principales enfermedades crónicas no transmisibles.
- iii. Proponer los mecanismos por los que el ejercicio físico podría resultar beneficioso en el control sintomático de los pacientes con condiciones post-COVID-19.
- iv. Destacar el papel que juegan los métodos avanzados de entrenamiento en el alto rendimiento cuando se aplican a la salud.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS ESTUDIO II**

- i. Caracterizar la sintomatología de la población de la Región de Murcia con diagnóstico de condición post-COVID-19 tras una infección leve por SARS-CoV2 que no ha precisado hospitalización.
- ii. Examinar las variables cardiopulmonares (electrocardiográficas, ecocardiográficas, espirométricas y de rendimiento) y de fuerza muscular que caracterizan esta población.
- iii. Establecer la relación existente entre la intensidad de los síntomas físicos y neurocognitivos percibidos y las variables del rendimiento físico y cardiopulmonar evaluadas.
- iv. Establecer la relación existente entre la intensidad de los síntomas físicos y neurocognitivos percibidos y el nivel de actividad física realizado por los participantes.
- v. Descubrir la existencia de patología subyacente cardiopulmonar que justifique la aparición de la disnea y la fatiga en la población diagnóstico

de condición post-COVID-19 tras una infección leve por SARS-CoV2 que no ha precisado hospitalización.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS ESTUDIO III**

- i. Cuantificar la eficacia que tiene el entrenamiento concurrente (fuerza y resistencia), el entrenamiento de la musculatura respiratoria y las recomendaciones autoguiadas de rehabilitación de la OMS en la recuperación sintomática de la condición post-COVID-19 tras una infección leve por SARS-CoV2 que no ha precisado hospitalización.
- ii. Evaluar los efectos que el entrenamiento concurrente (fuerza y resistencia), el entrenamiento de la musculatura respiratoria y las recomendaciones autoguiadas de rehabilitación de la OMS en la recuperación de la condición física y los parámetros de fuerza de la condición post-COVID-19 que acontece tras una infección leve por SARS-CoV2 que no ha precisado hospitalización.
- iii. Cuantificar los efectos que tiene el entrenamiento concurrente (fuerza y resistencia), el entrenamiento de la musculatura respiratoria y las recomendaciones autoguiadas de rehabilitación de la OMS en la calidad de vida y la percepción de la salud física y mental de las personas diagnosticadas de condición post-COVID-19 tras una infección leve por SARS-CoV2 que no ha precisado hospitalización.
- iv. Probar la seguridad de un programa de ejercicio supervisado de carácter ambulatorio en la recuperación sintomática de las personas diagnosticadas de condición post-COVID-19 tras una infección leve por SARS-CoV2 que no ha precisado hospitalización.



# **HIPÓTESIS**





## 5. HIPÓTESIS

En base a las escasas evidencias científicas que existen hasta la fecha, así como con la propia experiencia personal, se plantean a continuación las hipótesis del estudio.

1. Existe suficiente evidencia en la literatura científica de que la realización de ejercicio físico proporciona multitud de efectos beneficiosos en la salud, incluyendo el control sintomático de, por ejemplo, del dolor osteomuscular, la disnea, la fatiga o de manifestaciones neurocognitivas y del estado del ánimo, habitualmente presentes en enfermedades crónicas no transmisibles.
2. La condición post-COVID-19 no solo comparte sintomatología con estas enfermedades, si no también, mecanismos fisiopatológicos.
3. Es posible aplicar métodos y tecnología avanzadas propias del alto rendimiento al entrenamiento de las patologías crónicas más frecuentes y también, en el entrenamiento de la condición post-COVID-19.
4. La prevalencia de los principales síntomas referidos por los pacientes con condiciones post-COVID-19 de la Región de Murcia no difiere de la descrita previamente en la literatura.
5. La población murciana afecta de condiciones post-COVID-19 sufre de altos niveles de desacondicionamiento físico.
6. Existe una relación entre los niveles de actividad física de intensidad moderada-vigorosa y la presencia de síntomas y su intensidad en los pacientes con condiciones post-COVID-19.
7. Nuevos mecanismos fisiopatológicos pueden explicar y caracterizar algunos de los síntomas propios de esta entidad.
8. El entrenamiento concurrente supervisado e individualizado (entrenamiento de resistencia y de fuerza en la misma sesión) es la mejor estrategia de entrenamiento para la rehabilitación de los pacientes con condición post-COVID-19.

9. El entrenamiento concurrente supervisado e individualizado (entrenamiento de resistencia y de fuerza en la misma sesión) asociado al entrenamiento de la musculatura inspiratoria puede mejorar los resultados del entrenamiento concurrente solo en la rehabilitación de los pacientes con condición post-COVID-19.
10. Una estrategia de entrenamiento concurrente supervisado con o sin entrenamiento de la musculatura respiratoria es mejor que las recomendaciones autoguiadas de la OMS para la recuperación sintomática de los pacientes con condición post-COVID-19.
11. Una estrategia de entrenamiento concurrente supervisado con o sin entrenamiento de la musculatura respiratoria es mejor que las recomendaciones autoguiadas de la OMS para la restauración de la calidad de vida en la condición post-COVID-19.
12. Una estrategia de entrenamiento concurrente supervisado con o sin entrenamiento de la musculatura respiratoria es mejor que las recomendaciones autoguiadas de la OMS para la mejora de la funcionalidad y reincorporación a las actividades de la vida diaria en la condición post-COVID-19.
13. Los programas de ejercicio supervisado en población con condición post-COVID-19 tras una infección por SARS-CoV2 leve, realizados bajo supervisión en un entorno ambulatorio, son seguros y eficientes.

# **ESTUDIO I**

## **6. ESTUDIO I**

### **6.1. ARTÍCULO 1**

#### **TÍTULO: Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise**

International Journal of Environmental Research and Public Health

#### **ABSTRACT**

The coronavirus disease (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection, is leading to unknown and unusual health conditions that are challenging to manage. Post-COVID-19 syndrome is one of those challenges, having become increasingly common as the pandemic evolves. The latest estimates suggest that 10 to 20% of the SARS-CoV-2 patients who undergo an acute symptomatic phase are experiencing effects of the disease beyond 12 weeks after diagnosis. Although research is beginning to examine this new condition, there are still serious concerns about the diagnostic identification, which limits the best therapeutic approach. Exercise programs and physical activity levels are well-known modulators of the clinical manifestations and prognosis in many chronic diseases. This narrative review summarizes the up-to-date evidence on post-COVID-19 syndrome to contribute to a better knowledge of the disease and explains how regular exercise may improve many of these symptoms and could reduce the long-term effects of COVID-19.

**Keywords:** long COVID; post-COVID-19 syndrome; post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC); chronic COVID syndrome (CCS); pneumonia; functional capacity

**Link:** <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/10/5329>

# **ESTUDIO II**

## **7. ESTUDIO II**

### **7.1. ARTÍCULO 2**

#### **TÍTULO: Chronotropic Incompetence in Non-Hospitalized Patients with Post-COVID-19 Syndrome**

Journal of Clinical Medicine

#### **ABSTRACT:**

Patients recovering from COVID-19 commonly report persistence of dyspnea, exertional fatigue, and difficulties in carrying out their daily activities. However, the nature of these symptoms is still unknown. The purpose of the study was to identify limiting causes of cardiopulmonary origin for the performance of physical exercise in post-COVID-19 condition that could explain the symptomatic persistence of dyspnea or fatigue-related symptoms. Thirty-two non-hospitalized patients with post-COVID-19 condition (i.e., still presenting a chronic symptomatic phase lasting >90 days since debut of symptoms that lasted for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis) completed a clinical examination including echocardiography, submaximal and maximal cardiorespiratory fitness tests (Ekblom-Bak and Bruce's protocols), and a battery of validated questionnaires about fatigue and exercise intolerance. Four participants (12.5%) reported an abnormal cardiac response to exercise during the submaximal test, which aroused suspicion of the presence of chronotropic incompetence. All of them were confirmed with a positive diagnosis maximal exercise test after cardiology screening, even with a comprehensive clinical examination, resting ECG, and echocardiogram, without other findings. No statistical differences were found in any physiological variables or questionnaire values, between patients with positive and negative diagnoses. Chronotropic incompetence and other autonomic disorders may appear in patients with mild forms of COVID-19 presentation and may persist in the long term, being responsible for exercise intolerance after resolution of acute infection. Clinicians should be aware that chronotropic incompetence and other autonomic disorders may be a complication of COVID-19 and should

consider appropriate diagnostic and therapeutic interventions in these patients, especially when early exercise-related fatigability is reported.

**Keywords:** post-COVID-19 condition; long COVID-19; long-haulers; chronic fatigue; post-exertional malaise; autonomic nervous system

**Link:** <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/22/5434>



## 7.2. ARTÍCULO 3

**TÍTULO: Relationship between the severity of persistent symptoms, physical fitness, and cardiopulmonary function in post-COVID-19 condition. A population-based analysis.**

Internal and Emergency Medicine

### **ABSTRACT**

The aim of this study was to determine the relationship between physical fitness, cardiopulmonary function and patient-reported severity of symptoms in people with post-COVID-19 condition. We examined ambulatory patients (n=72) with post-COVID-19 condition who had a chronic symptomatic phase lasting >12 weeks from the onset of symptoms but had not been hospitalized for acute COVID-19. A comprehensive medical screening was conducted, including clinical history, symptomatology, comorbidities, body composition and physical activity levels. We then identified the relationship between physical fitness (cardiorespiratory fitness and muscular strength), cardiopulmonary function (echocardiographic and spirometry parameters) and patient-reported severity of symptoms (fatigue, dyspnea, health-related quality of life, anxiety, and depression). Age, body mass index, sex, number of comorbidities and duration of symptoms were included as potential confounders. Results showed that greater physical fitness and cardiopulmonary function were associated with lower severity of symptoms in people with post-COVID-19 condition. Cardiorespiratory fitness, lower-limb muscle strength, maximal voluntary ventilation and left ventricular ejection fraction account for reducing fatigue and dyspnea. Greater physical activity levels were associated with fewer symptoms and less severe fatigue and dyspnea. In conclusion, preserving better cardiopulmonary health and physical condition during the course of the disease – even in mild cases – was related to a lower intensity of symptoms in non-hospitalized people with post-COVID-19 condition. It is probable that exercise and physical conditioning are valuable pre-

and post-COVID-19 countermeasures that could help decrease the severity, not only of acute infection, but of post-COVID-19 persistent symptoms and prognosis.

**Keywords:** Fatigue, Breathlessness, Post-exercise malaise, Long COVID-19, Post-COVID-19 syndrome, Rehabilitation.

**Link:** <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-022-03039-0>



# **ESTUDIO III**

## 8. ESTUDIO III

### 8.1.ARTÍCULO 4

**TÍTULO: Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: a randomized controlled trial**

Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports

#### ABSTRACT

**Purpose:** The aim of the study was to compare the outcomes of patients with post-COVID-19 condition undergoing supervised therapeutic exercise intervention or following the self-management WHO (World Health Organization) rehabilitation leaflet.

**Methods:** A randomized controlled trial that included 39 participants with post-COVID-19 condition who had a chronic symptomatic phase lasting >12 weeks. Comprehensive medical screening, patient-reported symptoms and cardiorespiratory fitness and muscular strength were assessed. Patients were randomly assigned to a tailored multicomponent exercise program based on concurrent training for eight weeks (2 supervised sessions per week comprised of resistance training combined with aerobic training (Moderate Intensity Variable Training), plus a third day of monitored Light Intensity Continuous Training), or to a control group which followed the WHO guidelines for rehabilitation after COVID-19.

**Results:** After follow-up, there were changes in physical outcomes in both groups, however, the magnitude of the change pre-post intervention favoured the exercise group in cardiovascular and strength markers: VO<sub>2</sub>max + 5.7%, sit to stand -22.7% and load-velocity profiles in bench press + 6.3%, and half squat + 16.9%, (p<0.05). In addition, exercise intervention resulted in a significantly better quality of life, less fatigue, less depression, and improved functional status, as well as in superior cardiovascular fitness and muscle strength compared to controls (p<0.05). No adverse events were observed during the training sessions.

**Conclusion:** Compared to current WHO recommendations, a supervised, tailored concurrent training at low and moderate intensity for both resistance and endurance training is a more effective, safe, and well tolerated intervention in post-COVID-19 conditions.

**Keywords:** long COVID, post-COVID-19 condition, physical activity, fatigue, post-exercise malaise, quality of life.

**Link:** <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/sms.14240>

## 8.2. ARTÍCULO 5

### **TÍTULO: Multicomponent exercise program, respiratory muscle training, or self-management WHO guidelines in the recovery of post-COVID-19 condition: the RECOVE trial**

Journal of Applied Physiology, under review

#### **ABSTRACT**

The aim of this study was to determine the effectiveness of physical exercise, respiratory muscle training, or compliance with the self-management WHO recommendations on the recovery of quality of life, functional limitations, and physical fitness status in people with post COVID-19 conditions. Eighty non-hospitalized adults, who had mild forms of confirmed SARS-CoV2 infection with a post-COVID-19 condition, were randomly assigned to a one of four-intervention groups, all lasting 8 weeks: a) multicomponent exercise program based on concurrent training- CT (3 resistance and endurance supervised sessions per week at low-moderate intensity); b) inspiratory muscle training- RM (2 standardized daily sessions); c) a combination of both of the above- CTRM; d) control group- CON (following the WHO guidelines for post-COVID-19 related illness rehabilitation). While no significant differences between interventions were detected in the VO<sub>2</sub>max, significant individual improvements were identified in the CT (7.5%; ES=0.38) and CTRM (7.8%; ES=0.28) groups. Lower body muscle strength significantly improved in the CT and CTRM (14.5-32.6%; ES=0.27-1.13) groups compared to RM and CON (-0.3-11.3%; ES=0.19-0.00). Only the CT and CTRM groups improved significantly for dyspnea and fatigue scales, as did the health status. In addition, significant differences between interventions were described in fatigue and depression scales favouring CT and CTRM interventions. Although the WHO guidelines and the respiratory muscle training did not seem to be effective interventions, an individualized concurrent training program had a clear positive effect to regain cardiovascular and muscular fitness, ameliorate severity of symptoms, and improve the quality of life in post COVID-19 conditions.

**Key words:** long COVID, post-COVID-19 syndrome, physical activity, fatigue, post-exercise malaise, quality of life

## **NEW & NOTEWORTHY**

Eight weeks of concurrent training, with or without inspiratory muscle exercise, was better than WHO Self-Management after COVID-19- Related Illness recommendations or inspiratory muscle training alone to improve cardiopulmonary fitness, strength, and symptom severity, in a safe and effective manner. The RECOVE trial proved the benefits of a supervised exercise program on symptom management and provided evidence-based guidelines to optimize physical fitness, function, and quality of life on post-COVID-19 conditions after mild COVID-19 in an ambulatory setting.

## **Introduction**

More than two years have passed since the universal declaration of the SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) pandemic by the WHO (World Health Organization) (1). Emerging treatments for acute COVID-19 (coronavirus disease-2019) and those aimed at preventing infection like vaccines have drastically changed its course and prognosis. Nonetheless, evidence is lacking for pharmacological or therapeutic treatments on the people who manifest persistent symptoms for a long period of time after the infection. The best example of progress in the management of this acute illness is the decrease in the number of admissions to intensive care units and hospital mortality. The application of improved diagnostic protocols, vaccination, and the use of evidence-based standard of care therapies, such as use of corticosteroids, IL-6 inhibitors, or high-flow nasal oxygen, have allowed a decrease estimated at 25-35% from 2020 to the present for high-risk patients (2). However, none of these successful treatments have been proven effective in reducing the incidence of post-COVID-19 conditions or the intensity of symptoms, and vaccination has a modest effect of 15% protection against the development of persistent manifestations (3).



According to the WHO consensus definition, a post-COVID-19 condition “occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19, with symptoms that last for at least 2 months and which cannot be explained by an alternative diagnosis” (4). These post-COVID-19 conditions have also been referred to as long COVID, post COVID-19 syndrome, post-acute sequelae of SARS-CoV2 infection or chronic COVID-19 since May 2020. This syndrome affects patients who have had an acute SARS-CoV2 infection, both severe and mild, characterized by a varied set of symptoms such as: fatigue, post-exertional malaise, shortness of breath (dyspnea), cognitive impairment, headache, musculoskeletal pain, amongst others (5), and which more importantly, have a generally negative impact on everyday functioning (6). The erratic nature of symptoms, fluctuating in intensity and relapsing over time, and their long-term persistence, has led many of these patients to a deterioration in their quality of life. Due to the fact that the manifestations affect work and impact on social and affective life, in the end, economic losses are inevitable (7). Estimates on the scope of this health problem are difficult since data on the prevalence of the disease vary depending on the diagnosis definition and patient characteristics. Attending exclusively to mild, not hospitalized cases, the prevalence of persistent symptoms after more than 6 months could vary between 34.8% and 12% (8, 9). However, large-scale population studies conducted in patients with mild disease show a significantly lower prevalence of ongoing symptoms after 3 months of evolution, estimated between 1% and 3% (10).

Research in this field has been aimed at identifying possible risk factors to prevent the appearance of post-Covid-19 conditions, but also at finding successful interventions to prevent and reduce their effects (11). To date, and except for vaccination, which appears to have a protective effect (3, 12), no pharmacological therapy is being used outside of clinical trials and only a limited number of these have communicated results (13). Guidelines on clinical management of patients with post-COVID-19 conditions indicate the need to address the control of symptoms and the quality of life of patients (14), but the recommendations are usually limited to providing information, online or face-to-face education, self-management leaflets, peer support, and other symptom management strategies (14). One example of this type of

recommendation is the brochure produced by the World Health Organization on rehabilitation for after COVID-19 related illness (15). However, we do not have information regarding the usefulness of these strategies in real life conditions.

Evidence supports that physical activity (PA) reduces the risk of acquiring SARS-CoV2 infection, the severity and the mortality of the acute illness (16), and the number and intensity of symptoms of the post-COVID-19 conditions (17). Accordingly, we hypothesized that exercise could also accelerate symptomatic recovery in these patients with persistent symptoms. A combination of resistance and aerobic exercise in the same training session (concurrent training, CT), due to its anti-inflammatory properties, has previously demonstrated broad benefits on cardiometabolic health (18) and rheumatological diseases (19), where chronic persistent low-grade inflammation and endothelial damage are characteristic, similar to what has been described in long-COVID (20). In the same way, respiratory muscle training has exhibited its usefulness in controlling dyspnea and fatigue, as well as improving quality of life in patients with different cardiopulmonary pathologies such as heart failure (21) or COPD (22) (Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Therefore, the combination of both types of training could provide benefits in the recovery of patients with post-COVID-19 conditions, with whom they share the main clinical manifestations (23).

The RECOVE trial (REhabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised Exercise intervention) evaluated non-hospitalized people with post-COVID-19 condition, to identify the roll of a tailored exercise program, based on multicomponent exercise training and/or inspiratory muscle training, compared to the WHO self-management leaflet commonly used in outpatient scenarios, on the recovery of persistent symptoms and functional limitation after COVID-19. We hypothesized that the exercise programs would be better in improving physical and mental status after 8 weeks of physical training compared to the conventional recommendations.

## **Methods**

### **Study population**

This study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04718506), approved by an ethical review board by Murcia University Ethics Committee (reference N° 3447/2021) and reported according to the CONSORT statement. The required sample size was determined on the basis on the differences in aerobic exercise capacity in COVID-19 patients post-hospital discharge compared to comorbidity-matched controls (24). Effect sizes of  $d = 0.998$  in aerobic exercise capacity can be identified with 16 participants per group, assuming an alpha error of  $\alpha = 5\%$  and power of 95%. Expecting a maximum loss of follow-up of 20%, we recruited 19 participants per group ( $n=76$ ). Participants were recruited through advertisements on social media or via recommendations to general practitioners. Inclusion criteria were subjects aged over 18 who had a confirmed microbiological diagnosis of COVID-19 by SARS-CoV2 reverse transcription-polymerase chain reaction on an oropharyngeal-nasopharyngeal swab or a positive rapid antigen test, who presented a chronic symptomatic phase, lasting  $>12$  weeks from the onset of symptoms, and had not been hospitalized because of the acute COVID-19 infection. Those with evidence of COVID-19 pneumonia needed a Brixia score  $\leq 5$  (25) and to show total recovery of pulmonary function and radiological follow-up. No one had received specific SARS-CoV2 treatment. We excluded pregnant patients and those who had acute or unstable chronic diseases such as unstable cardiomyopathy, ischemic heart disease, uncontrolled hypertension, uncontrolled chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or major surgery in the past 3 months.

### **Study design**

The RECOVE trial is a four-arm parallel experimental design. Baseline characteristics, anthropometrics, cardiopulmonary function, physical fitness (maximal aerobic capacity as well as upper and lower body muscle strength), mood state, fatigue and dyspnea severity and quality of life, were assessed at baseline and after 8 weeks.

After baseline measurements, a VO<sub>2</sub>max-stratified computer-generated randomization sequence with 1:1:1:1 allocation to either one of the 8-week programs were created. Participants were assigned to a supervised concurrent training program (with inspiratory muscle training (CTRM) or without inspiratory muscle training (CT)), to an autonomous inspiratory muscle training program (RM) or to the control group (CON), which follows the WHO guidelines: Support for Rehabilitation: Self-Management after COVID-19 Related Illness (15).

## **Interventions**

Participants from the CT and CTRM groups, completed 8 weeks of a tailored and supervised multicomponent exercise program adapted from the ACSM guidelines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease (26). They completed a three-days-a-week concurrent training routine: two days of resistance training (50% 1RM (one-repetition maximum), 3 sets, 8 repetitions, 4 exercises [squat, bench press, deadlift and bench pull]) combined with Moderate Intensity Variable Training (MIVT: 4-6 x 3-5 min at 70-80% Heart Rate Reserve (HRR) / 2-3 min at 55-65% HRR), and one day of Light Intensity Continuous Training (LICT: 30-60 min, 65-70% HRR). During the resistance training, a constant programming model (intensity and intra-set volume kept constant throughout the training plan) was carried out. Training loads were individually determined for each session following the velocity-based training (27). On the other hand, a weekly linear programming model (volume was varied in session or set of sessions) was conducted for endurance sessions. Participants HR (heart rate) was monitored using a wearable chest band HR monitor during all exercise sessions to control the intensity of endurance exercise in real-time through the Polar Beat application on their mobile phones.

Progressions in endurance sessions were individualized and consistent with patient tolerance, according to the range above-mentioned. In addition, the subjective rate of perceived exertion (RPE, according to the 6-20 Borg scale) was continuously assessed for all participants with a visual scale in all training sessions reaching a score between 11-12 in LICT, and not exceeding a score of 16 in MIVT. This RPE monitoring (28) allowed us to control the exertion

intensity of patients with the impossibility of reaching the estimated heart rate due to severe dyspnea, serious fatigue or chronotropic incompetency (29). Sessions were directed by certified strength and conditioning coaches, graduated in Sports Sciences, and conducted under medical supervision. Attendance  $\geq 85\%$  (at least 20 of the 24 scheduled sessions) was an essential requirement; if any participant did not show this adherence, he/she was withdrawn from the study.

The inspiratory muscle training protocol (CTRM and RM groups) was carried out with PowerBreath® Classic Heath Series mechanic threshold devices. All subjects performed 1 set of 30 repetitions, twice a day, every day of the week (30). This assumes a work intensity of approximately  $62.5\% \pm 4.6\%$  of the PIM (maximum inspiratory pressure) (31). Increase in resistance was made every two weeks by turning the load adjustment clockwise  $\frac{1}{4}$  to 1 full turn, pending on participant tolerance to maintain a 12-15 RPE on modified Borg scale. The training was preceded by a warm-up at 80% of the 30 RM load, with 2 min of rest between sets.

Participants from the control group (CON) were advised (non-supervised) to follow the WHO guidelines: Support for Rehabilitation: Self-Management after COVID-19 Related Illness (15). In summary, aerobic exercise for 20 to 30 min was recommended, 5 days a week at an intensity that allows breathless speech plus strength exercises in 3 weekly sessions (3 x 10 repetitions of the 7 recommended exercises). The research team (staff doctor and coaches) was always available to clarify doubts about this intervention to patients as well as about the clinical management of their disease.

## **Measurements**

### **Baseline characteristics and anthropometric measures**

Detailed baseline data including demographics, past medical history, medications, toxic habits, vital signs, physical exam, and spirometry. All were conducted by an internal medicine physician (infectious diseases consultant). Screening ECG (electrocardiogram) and echocardiography was evaluated prior to cicloergometer effort test by a cardiology team at

enrolment and before randomization to exclude any cardiac SARS-CoV2 infection long-term complication or unnoticed cardiac comorbidity. Body composition (height, body mass, % of fat mass and lean body mass) and body mass index (BMI) were measured by a multi-frequency segmental body bioelectrical impedance analyzer (Tanita MC-780U, Tokyo, Japan).

## **Main outcomes**

### **- Cardiorespiratory fitness**

Participants completed a submaximal multistage and individualized cardiopulmonary exercise test on a cycle ergometer (Ergoline, Ergoselect 200) while wearing HR monitors (Polar V800, Kempele, Finland) and reporting their rate of perceived exertion (RPE 6-20) according to the Ekblom-Bak protocol (32). Mean heart rate during the last minute at the higher work rate was recorded. This test estimates VO<sub>2</sub>max based on sex, age, and HR difference between a standard, low work rate, and a high individually chosen work rate. The sex-based correlation equations to calculate VO<sub>2</sub>max have a strong correlation between the estimated and the actual value, with a  $r^2 = 0.86$  for men and  $r^2=0.83$  for women, with a coefficient of variation (CV) 8.7 % and SEE 0.28 L·min<sup>-1</sup> (33).

### **- Muscular strength**

The individual load-velocity relationships in the bench press (BP) and half squat (HSQ) exercises were determined by means of a progressive loading test up to the 1RM (34, 35) Following a standardized warm-up, the initial load was set at 5 kg and was gradually increased in 5 kg increments until the attained mean propulsive velocity (MPV) was  $\leq 0.60$  m·s<sup>-1</sup>. Thereafter, load was individually adjusted with smaller increments (2.5 kg down to 1.25 kg) so that the 1RM could be precisely determined. Three repetitions were executed for light (< 50% 1RM), two for medium (50–80% 1RM), and only one for the heaviest loads (> 80% 1RM). Inter-set recoveries ranged from 3 min (light loads) to 5 min (heavy loads). The heaviest load that each participant could properly lift using a full range of motion, and without external help

was considered his 1RM. Participants of both groups were required to perform the concentric phase at maximal intended velocity and the eccentric phase at a controlled mean velocity of 0.45-0.65 m·s<sup>-1</sup> (27). All lifts during testing and training were conducted using a Smith machine (Multipower Fitness Line, Peroga, Murcia, Spain) with no counterweight mechanism. Repetitions evaluated during testing and training sessions were recorded by using a linear velocity transducer with a sampling frequency of 1,000 Hz (T-Force System, Ergotech, Murcia, Spain). A very high test-retest reliability of this testing protocol (Intraclass correlation coefficients, ICC = 0.99, 95% CI = 0.99-1.00; Coefficient of variation, CV = 2.5%) has been recently described (36). Measures from the following neuromuscular parameters were considered for the analysis: 1RM strength, and average MPV attained against all absolute loads common to PRE and POST assessments (MPV-ALL). Maximal isometric hand grip strength was determined on the dominant hand using a digital dynamometer (TKK5101, Grip-D, Takey, Tokyo, Japan). The average result of two repetitions was recorded. The assessment was conducted with the subject standing, shoulders neutrally rotated and adducted, forearm in neutral.

## **Secondary outcomes**

### **- Severity of symptoms**

Patient-reported outcomes measures (PROM) included health-related quality of life by the 12-item Short Form Survey (SF-12), calculating the mental component (MH) and PA domain scores (37). Anxiety and Depression symptoms were calculated using the General Anxiety Disorder Questionnaire-7 (GAD-7) (38) and the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (39). A cut-off score for moderate-severe depression and anxiety  $\geq 10$  points was considered for secondary analyses. Perception of dyspnea and the disability produced by this, was estimated using the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) (40). A cut-off score for severe breathlessness  $\geq 2$  was considered for secondary analyses. Fatigue intensity was determined using the average score on Fatigue Severity Scale (FSS) (41) and Chalder

Fatigue Scale (CFS) using Linkert scoring system (42). Scores of  $\geq 4$  in FSS and  $\geq 18$  in CFS indicate severe fatigue. Functional limitations after COVID-19, were calculated using the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) scale (43). In the CON group, the WHO Global PA Questionnaire (GPAQ) was added to quantify the amount of PA per week. The intensity, duration and frequency of PA were assessed (44). Changes that occurred in the indicated scales were considered as secondary outcomes.

### **Statistical analysis**

Standard statistical methods were used for the calculation of mean, standard deviation (SD), median, interquartile range (IQR) and standard error of the means (SEM). Assumption of normality was verified using the Shapiro–Wilk test and the homogeneity of variance across groups (CT, RM, CTRM and CON) using the Levene’s test. A 2 (group)  $\times$  2 (time: Pre vs Post) factorial analysis of variance with Bonferroni adjustment was used to analyze the differences between groups. One-way ANOVA was also run to compare the percentage of change scores ( $\Delta\%$ ) between Pre vs. Post time-points in the main outcomes. After a significant F-test, differences among means were identified using pairwise comparisons with Bonferroni’s method. Statistical significance was established at the  $p < 0.05$  level. Cohen’s formula for effect size (ES) was used, and the results were based on the following criteria:  $\geq 0.70$  large effect, 0.30–0.69 moderate effect, and  $\leq 0.30$  small effect. Analyses were performed using SPSS software version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

### **Results**

A total of 83 patients met the entry criteria for the RECOVE study. Three patients abandoned the training program during follow-up: one due to moderate SARS-CoV2 reinfection (CTRM group), one due to instability of psychiatric pathology and adherence problems (CTRM group) and one due to lack of commitment to the program (CT). Eighty subjects allocated on the CT, CTMR and RM groups completed at least 85% of the programmed training sessions (per-protocol analysis). During the training sessions, no adverse event occurred.



### Baseline characteristics

The main basic characteristics of the sample as well as the evolution of the number of symptoms reported by the participants, their intensity and the frequency of each type are shown in Table 1. No significant differences between groups were detected at baseline for any of the symptoms referred ( $p= 0.270 - 0.983$ ) nor in the cardiorespiratory fitness measure ( $VO_{2max}$ ). After 8 weeks of follow-up, the total number of symptoms decreased significantly in the full sample, as did the percentage of patients who considered their symptoms to be moderate or severe ( $p<0.001$ ). The symptoms decreased on average: -3 for CT and CTMR, and -1 for RM and CON groups. Differences among groups in the total number of symptoms is shown in Figure 1. The concurrent training groups (CT and CTRM) had a significant reduction with respect to the RM and CON groups; ( $p < 0.05$ ). Dyspnea, fatigue, and anxiety have also significantly improved in favour of CT and CTRM groups ( $\Delta 50-13\%$ ,  $p<0.05$ ). No differences for any other symptom prevalence, including headache, brain fog or neurocognitive manifestations, were found between interventions (Table1). The PA reported at baseline for CON was 190 (SD 283) min·wk<sup>-1</sup> of moderate and 85 (SD 207) min·wk<sup>-1</sup> of vigorous activity. No significant variations in PA occurred when compared to the min of vigorous activity (76 (SD 129) min·wk<sup>-1</sup> and moderate activity 235 (SD 349) min·wk<sup>-1</sup> reported after participation in the study.

### Main outcomes

Following the 8 week-intervention period, no significant differences between groups were detected in the  $VO_{2max}$  ( $p > 0.05$ ), even though significant individual improvements were identified in the CT ( $\Delta 7.5\%$ ;  $p < 0.05$ ) and CTRM ( $\Delta 7.8\%$ ;  $p < 0.05$ ) groups (Figure 2A). Lower body maximal (Squat 1RM) and submaximal (Squat VMPALL) strength significantly improved for both groups who accomplished the multicomponent exercise training ( $\Delta 14.5-32.6\%$ ;  $p < 0.05$ ), while no changes were detected for RM or CON groups ( $\Delta -0.3-11.3\%$ ;  $p > 0.05$ ; Figure 2B). No significant interaction was found for upper body maximal (Bench Press 1RM) and submaximal (Bench Press VMPALL) strength ( $p > 0.05$ ), while significant pre-post improvements were detected in these variables following the CT and CTRM interventions

( $\Delta$ 7.8-39.5%;  $p < 0.05$ ), without relevant changes in the MR and CON groups ( $\Delta$ -1.4-3.8%;  $p > 0.05$ ; Figure 2C). No inter or intra group interaction were found for the hand grip strength ( $p > 0.05$ ) (Figure 2D).

#### Secondary outcomes (PROM)

At the end of follow-up, the entire cohort improved scores on all PROMs. The PCFS scale decreased from a median of 3 (IQR 2-3) to 1 (IQR 1-3),  $p < 0.001$ . Similarly, the number of participants with mMRC  $< 2$  increased from 55% to 79%,  $p < 0.001$ . Participants with a score  $\geq 10$  in depression and anxiety scales significantly decreases from 65% to 35% and from 50% to 27.5% respectively, both  $p < 0.001$ . The same thing happened on the FSS  $< 4$  (18.8% to 42.5%,  $p < 0.001$ ) and CSF-Linkert  $< 18$  (28.7% to 57.5%,  $p < 0.001$ ). SF-12 PA and mental health (MH) domains also showed relevant differences (SF-12 PA 35.2 to 42.9;  $p < 0.001$  and SF-12 MH, 41.4 to 44.6;  $p = 0.002$ )

Pre-post intervention differences on PROMs are listed in Table 2. Fatigue (FFS and CFS-Linkert) and depression (PHQ-9) showed symptom intensity recovery for multicomponent exercise training groups ( $p = 0.007 - 0.039$ ) while no changes were identified for RM and CON groups. No significant differences were detected between the intervention groups for any other variable (mMRC, GAD-7, PCFS and SF-12 PA and MH). Pre-post measurements for participants in the multicomponent training groups (CT and CTRM) improved significantly in all PROMs except for the GAD-7  $< 10$  in the CT group ( $p = 0.063$ ) and the PCFS  $< 2$  in the CTRM ( $p = 0.219$ ). Intragroup significant pre-post changes were also observed in SF-12 PA domain for RM group. No relevant change was observed in the control group in pre-post analysis for any of these variables.

## Discussion

To our knowledge, this is the first randomized clinical trial to evaluate the effect of a concurrent exercise program with or without inspiratory muscle training on physical condition and symptom perception in a cohort composed exclusively of patients with post-COVID-19 conditions after non hospitalized mild SARS-CoV2 infection. The results support the hypothesis

that a supervised multicomponent training program confers benefits on cardiovascular fitness and muscle strength, as well as on the recovery of the physical and mental health status of these patients. The concurrent training strategy, regardless of the addition of inspiratory muscle training, was more effective in improving the primary outcomes (VO<sub>2</sub>max and maximal and submaximal muscle strength) as well as the two main symptoms reported by these patients (fatigue and dyspnea) than the issuance of general non-individualized exercise guidelines (i.e., WHO recommendations) or respiratory muscle training alone. Regarding the safety of the selected interventions, the quality of life, functional limitations, and physical fitness status benefits were achieved in the absence of complications and in the outpatient setting, with minimal medical resources and under the supervision of qualified strength and conditioning trainers (Degree in Sport Science), so they can be easily generalized to the population with the same selection criteria as this study.

Overall, clinical course was satisfactory over time for the entire sample (n = 80), with or without training, both for the number of symptoms and their perceived intensity (see Table 1 and Figure 1). This long-lasting physical and mental health recovery in post-COVID-19 condition patients without any other pharmacological or specific therapeutic intervention has recently been suggested in the literature (45). However, current research reports that this post-COVID-19 symptomatology decline can only be significant in the case of both concurrent training groups (CT and CTRM), where the average decrease was of 3 symptoms, showing physical exercise plays a critical role in the acceleration of improvements, compared to usual care (self-management exercise recommendations and general tips for handling symptoms). For this disease, characterized by a high number of symptoms per patient (median 8; IQR 5-11), an average reduction of this magnitude can alleviate between one third and one half of the total disease burden, which translates into a better ability to cope with daily life, given the relationship between the number of symptoms and their intensity, as has been previously described (17).

The importance of the findings lies in the fact that the reduction specially affects dyspnea and fatigue, the two most frequent symptoms of this syndrome (46), which are

significantly improved only in CT and CTRM groups (Table 1). It would have been expected that respiratory muscle training would have increased the number of patients without dyspnea in the RM group, but their positive changes did not reach significance (fatigue;  $p=0.059$  and dyspnea;  $p=0.096$ ). The inspiratory muscle training has previously shown efficacy in the control of breathlessness in different chronic pulmonary diseases, both obstructive (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) (22) and restrictive (interstitial lung disease, pulmonary hypertension) (47) alone and in combination with pulmonary rehabilitation. And since long-term pulmonary COVID-19 sequelae shares ventilatory patterns, mostly with restrictive processes (48), we expected a more overt symptomatic reduction, as other authors have suggested (49).

To date, several researchers have evaluated post-COVID-19 patients with persistent post-exertional fatigue and dyspnea, finding reduced peak oxygen consumption, peak workload, higher ventilatory equivalents for CO<sub>2</sub> ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) and low oxygen uptake efficiency slope (OUES) (50). Additionally, to deconditioning and abnormal muscular oxygen extraction suggested by these findings, a depressed chronotropic response (29) and dysfunctional breathing (51) has been also described in these patients as a potential mechanism for both clinical manifestations. The concurrent training program, with and without inspiratory muscle training, allowed the participants in the RECOVE study to recover an average of 2.5 mL·kg·min<sup>-1</sup> and 2.9 mL·kg·min<sup>-1</sup> respectively, in just 8 weeks of supervised training. This represents an average increase of more than 7% of VO<sub>2</sub>max, clearly above the established minimal clinically important difference (MCID) of 1 mL·kg·min<sup>-1</sup> (52), and more than half of the previously estimated mean loss in patients with long COVID-19 (50) (4.9 mL·kg·min<sup>-1</sup> (95%CI, 3.4 to 6.4), it should be noted that 50% of the population who contributed to this metanalysis required hospitalization, an undoubtable risk factor for deconditioning). This VO<sub>2</sub>max increase may explain the symptomatic improvement evidenced, especially in dyspnea and fatigue in CT and CTRM groups, since VO<sub>2</sub>max is the main determinant of physical condition and performance, even though no significant differences were detected between the interventions (Figure 2A). It is worth mentioning that in the RM group, the effect on VO<sub>2</sub>max was null, supporting the fact that

this type of training improves respiratory muscle strength but does not clearly improve VO<sub>2</sub>max in healthy individuals (53).

There is sufficient evidence to support the fact that strength training allows for superior adaptations when performed in conjunction with endurance training in healthy and chronically ill people, increasing specific gains in muscle performance, resistance to fatigue and contributing to gains in VO<sub>2</sub>max (54). As shown in Figure 2 (B-D), the exercise program in the CT and CTRM groups was especially effective in improving maximal and submaximal strength in both HSQ and BP exercises, with significant increases ranging from 20% to 40% but not in handgrip strength. Respiratory muscle training showed a null effect when performed in isolation and did not provide any additional advantage when added to concurrent training. An effective recovery on strength or VO<sub>2</sub>max is also not to be expected when the patient is provided with the WHO guidelines for self-management after COVID-19. Supervised exercise programs make these improvements possible, even in the presence of symptoms like dyspnea and fatigue, thanks to the specificity of the selected exercises, and the adaptation of effort to the patient's every day symptomatic fluctuations, while the volume and intensity were maintained. In addition, the velocity-based resistance training (VBRT) used in this study has been considered as the most accurate method to assess the muscle strength and neuromuscular adaptations associated to any physical exercise intervention, and allows for a better characterization of the training stimulus and for more accurate measurement of the actual effort or intensity at which patients train (55). Although this advanced methodology was initially developed for resistance training programming and monitoring on high performance athletes, it has recently been proven to be an accurate, reliable and practical method for estimating relative load intensity, maximal and submaximal strength and the level of neuromuscular fatigue in patients with long-COVID, allowing great improvements to be achieved (36).

When we the focused-on PROMs (Patient-Reported Outcome Measures) we found that exercise was also the most effective intervention. Other previous studies have shown that dyspnea could evolve spontaneously to recovery (48), while fatigue improves slightly or even worsens over time in patients with post-COVID-19 conditions with the usual care (56). We

found that only in the multicomponent training groups (CT and CTRM) but not in RM, there were significant improvements in the dyspnea (mMRC) and fatigue (both FSS and CFS-Linkert scales) over time and significant interactions between these two groups and RM and CON were detected for the FSS and CFS-Linkert variables as well. Everything seems to indicate that the management through WHO guidelines for self-care or one-size fits-all recommendations provided in most health systems to long COVID patients, are clearly insufficient to achieve the cardiovascular, muscular strength outcomes and the fatigue or dyspnea recovery.

Depression and anxiety scale scores  $\geq 10$  points, indicating moderate-severe disorders, were present in 65% and 50% of the participants respectively at the beginning of the study, reflecting an alarming deterioration of the mental health in the cohort. Neurologic and psychiatric symptoms (57) are very disabling conditions, because neurological and mental health issues determine a clear deterioration in quality of life, work and PA leisure time. These then affect the social and personal life of long-COVID-19 patients, and that of their relatives (57, 58). Multicomponent training programs, whose qualities are previously known to improve depression (59), showed that they were effective in decreasing mood manifestations in the CT and CTRM in comparison to other intervention groups. The improvement in mood went hand in hand with the recovery of the quality-of-life scales for the training groups, as SF-12 (PA and MH) significantly changed in CTRM over time, and in SF-12 PA domain in CT and RM (Table 2), although we could not find significant differences produced by training interventions.

It should be noted that none of the neurocognitive symptoms (memory problems, poor attention, loss in processing language, executive functioning difficulties (brain fog) and insomnia) improved with the exercise routine, respiratory muscle training or WHO recommendations. It is possible that conditions such as the program's duration, the modality or the frequency of training, the absence of specific neuropsychiatric therapy, the long evolution of the symptoms in the cohort and the high frequency of psychoactive medication (at the end of follow-up, 31.3% and 26.3% of participants were using antidepressants and benzodiazepines, respectively, and there was no significant interaction by time (pre-post) or by intervention group), may have interfered with the response to exercise.

## **Limitations**

This work poses several limitations. First, derived from the sample size and the characteristics of the participants (mild COVID-19 non-hospitalized cases), it does not allow the results to be generalized in a population that will require hospitalization for SARS-CoV2 infection or in a comorbid cohort or child and elderly population. The lack of follow-up after its completion, does not allow us to assume the sustainability of the results. In fact, it is most likely that, if patients do not maintain the acquired exercise level, they will progressively lose their adaptations and, therefore, the previous symptoms could reappear or worsen. In addition, the prognosis of patients with COVID-19 has changed over the time of the study, thanks to new treatments and vaccines. It is not clearly known whether the vaccines have an inducing or relieving effect on the symptoms of post-COVID-19 conditions once the syndrome has developed (60) and approximately half of the sample (n=39) were vaccinated with the second dose or booster dose of different vaccines during the investigation, which could have modified the symptoms.

## **Perspective and significance**

Even though there have been significant advances in the treatment, prognosis, and prevention of acute SARS-CoV2 infection, the number of patients affected by persistent conditions due to COVID-19 continue to grow, and the science community have not been able to offer a useful strategy for these patients' symptomatic relief. Dependence on pharmacotherapy or vaccines as the only mitigation strategies may not optimally reduce the long-term social, economic, and health consequences of SARS-CoV-2 infections.

In this scenario, a multicomponent exercise program has shown to be a useful tool for improving cardiovascular fitness, muscular strength and to ameliorate symptom burden and improve mood and quality of life in patients with post-COVID-19 conditions, over respiratory muscle training or WHO self-management of symptoms usually recommended, and it does so in an ambulatory setting, with a safe and efficient program, with low costs and minimal structural and human resources. However, further research exploring other combinations of training (e.g.,

high intensity interval training) or a combination of treatments (physical plus neuropsychobiological approach) and healthy life-style interventions (nutrition, toxic habits, sleep quality) is warranted to achieve even better results.

## **Grants**

This work was supported by The University of Murcia and was partially funded by the Spanish Ministry of Science and Innovation (grant no. PID2019-108202RA-I00) and by the Centro Médico Virgen de la Caridad (agreement no. 35110).

## **Disclosures**

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the authors.



Table 1. Main baseline characteristics of the sample and pre-post intervention frequency of symptoms evolution.

	<b>Total (n = 80)</b>		<b>CT (n = 20)</b>		<b>CTRM (n = 23)</b>		<b>RM (n = 17)</b>		<b>CON (n = 20)</b>	
<b>Age (y)</b>	45.3 ± 8.0		44.3 ± 9.6		44.1 ± 7.4		43.0 ± 6.9		47.8 ± 7.6	
<b>Female Sex</b>	55 (69)		14 (70)		17 (74)		10 (59)		14 (70)	
<b>BMI</b>	26.6 ± 4.6		25.7 ± 3.9		26.7 ± 5.2		28.0 ± 5.5		26.0 ± 3.7	
<b>Comorbidity</b>										
<b>Non psychiatric*</b>	19 (24)		4 (20)		6 (26)		6 (35)		3 (15)	
<b>Mood disorders</b>	34 (42)		8 (40)		13 (56)		8 (47)		5 (25)	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
<b>N° of symptoms<sup>†</sup></b>	8 ± 3	6 ± 4 <sup>#</sup>	7 ± 3	4 ± 3 <sup>#</sup>	9 ± 3	6 ± 4 <sup>#</sup>	8 ± 3	7 ± 5 <sup>#</sup>	8 ± 4	7 ± 5 <sup>#</sup>
<b>Moderate or severe</b>	56 (70)	37 (46) <sup>#</sup>	10 (50)	5 (25)	18 (78)	12 (52)	13 (76)	10 (59)	15 (75)	10 (50)
<b>Symptoms (first ten in order of frequency)</b>										
<b>Fatigue<sup>†</sup></b>	69 (86)	46 (57) <sup>#</sup>	17 (85)	7 (35) <sup>#</sup>	21 (91)	14 (61) <sup>#</sup>	15 (88)	10 (59)	16 (80)	15 (75)
<b>Dyspnoea<sup>†</sup></b>	55 (69)	35 (44) <sup>#</sup>	12 (60)	2 (10) <sup>#</sup>	17 (74)	11 (48) <sup>#</sup>	13 (76)	8 (47)	13 (65)	14 (70)
<b>Lack of Concentration</b>	51 (64)	40 (50) <sup>#</sup>	13 (65)	6 (30) <sup>#</sup>	15 (65)	12 (52)	11 (65)	11 (68)	12 (60)	11 (55)
<b>Memory problems</b>	51 (64)	46 (57)	12 (60)	9 (45)	16 (70)	16 (70)	11 (65)	11 (65)	12 (60)	10 (50)
<b>Brain fog</b>	49 (61)	39 (49) <sup>#</sup>	11 (55)	6 (30)	18 (78)	13 (56)	9 (53)	11 (65)	11 (55)	9 (45)
<b>Sleep disturbances</b>	47 (59)	31 (39) <sup>#</sup>	9 (45)	5 (26)	14 (61)	12 (52)	13 (76)	8 (47)	11 (55)	6 (30)
<b>Myalgia</b>	45 (56)	33 (42)	9 (45)	5 (25)	15 (65)	13 (59)	10 (59)	6 (35)	11 (55)	9 (45)
<b>Low mood</b>	42 (52)	25 (31) <sup>#</sup>	8 (40)	3 (15) <sup>#</sup>	13 (57)	8 (34)	10 (59)	7 (41)	11 (55)	7 (35)
<b>Headache</b>	41 (51)	32 (40) <sup>#</sup>	8 (40)	6 (30)	14 (61)	10 (45)	9 (53)	9 (53)	10 (50)	6 (30)
<b>Anxiety<sup>†</sup></b>	36 (45)	30 (37)	7 (35)	4 (20)	14 (61)	11 (48)	6 (35)	10 (59)	9 (45)	5 (25)

Data are frequencies and percentages [n (%)] or means and standard deviation (M ± SD). CT: concurrent training group. CTRM: concurrent training + respiratory muscle training group. RM: respiratory muscle training group. CON: control group. BMI: body mass index. Non psychiatric comorbidity\* includes Asthma (n=10, (12.5%)), Hypertension (n=6 (7.5%)), Diabetes (n=3 (3.8%)), Structural heart disease (n=3, (3.8)), Cerebrovascular disease (n=1 (1.3%)), COPD (chronic obstructive pulmonary disease) (n=1, (1.3%)). †Favors CT and CTRM interventions, p< 0.005. #Pre-post significant differences (p< 0.05)

**Table 2.** Pre-post intervention follow up data for PROM (Patient Reported Outcome Measures).

	CT		CTRM		RM		CON	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
<b>SF-PA</b>	35.2 ± 11.6	48.2 ± 10.4**	33.8 ± 10.3	41.0 ± 10.8**	35.8 ± 10.4	44.1 ± 10.4*	36.5 ± 11.7	38.5 ± 13.4
<b>SF-MH</b>	46.3 ± 11.9	49.6 ± 9.5	39.5 ± 11.5	44.8 ± 10.9*	40.3 ± 11.3	41.3 ± 11.5	39.5 ± 12.1	42.2 ± 11.6
<b>mMRC &lt; 2</b>	12 (60)	17 (85)*	11 (48)	19 (83)*	10 (59)	14 (82)	11 (55)	13 (65)
<b>FSS &lt; 4<sup>†</sup></b>	6 (30)	14 (70)**	2 (9)	8 (35)*	3 (18)	6 (35)	4 (20)	6 (30)
<b>CFS &lt; 18<sup>†</sup></b>	5 (25)	17 (85)**	8 (35)	15 (65)*	6 (35)	7 (41)	4 (20)	7 (35)
<b>PHQ-9 &lt; 10<sup>†</sup></b>	6 (30)	18 (90)**	10(43)	16 (70)*	7 (41)	9 (53)	5 (25)	9 (45)*
<b>GAD-7 &lt; 10</b>	13 (65)	18 (90)	9 (39)	17 (74)*	9 (53)	11 (65)	9 (45)	12 (60)
<b>PCFS &lt; 2</b>	3 (15)	14 (70)**	7 (17)	8 (35)	3 (18)	8 (47)	4 (20)	9 (45)*

Data are frequencies and percentages [n (%)] or means and standard deviation (M ± SD). CT: concurrent training group. CTRM: concurrent training + respiratory muscle training group. RM: respiratory muscle training group. CON: control group. <sup>†</sup> Favors CT and CTRM interventions,  $p < 0.05$ . Pre-post significant differences \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ .

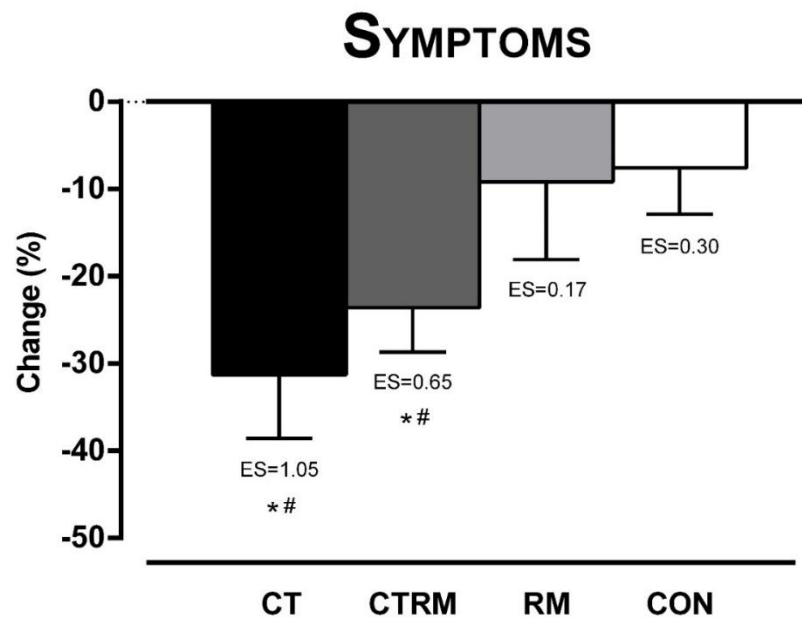


Figure 1. Changes in total number of symptoms after eight weeks of follow-up. Data expressed with mean  $\pm$  SEM and mean effect size (ES). \* Statistically significant differences from CT group # Statistically significant differences from CTRM group.

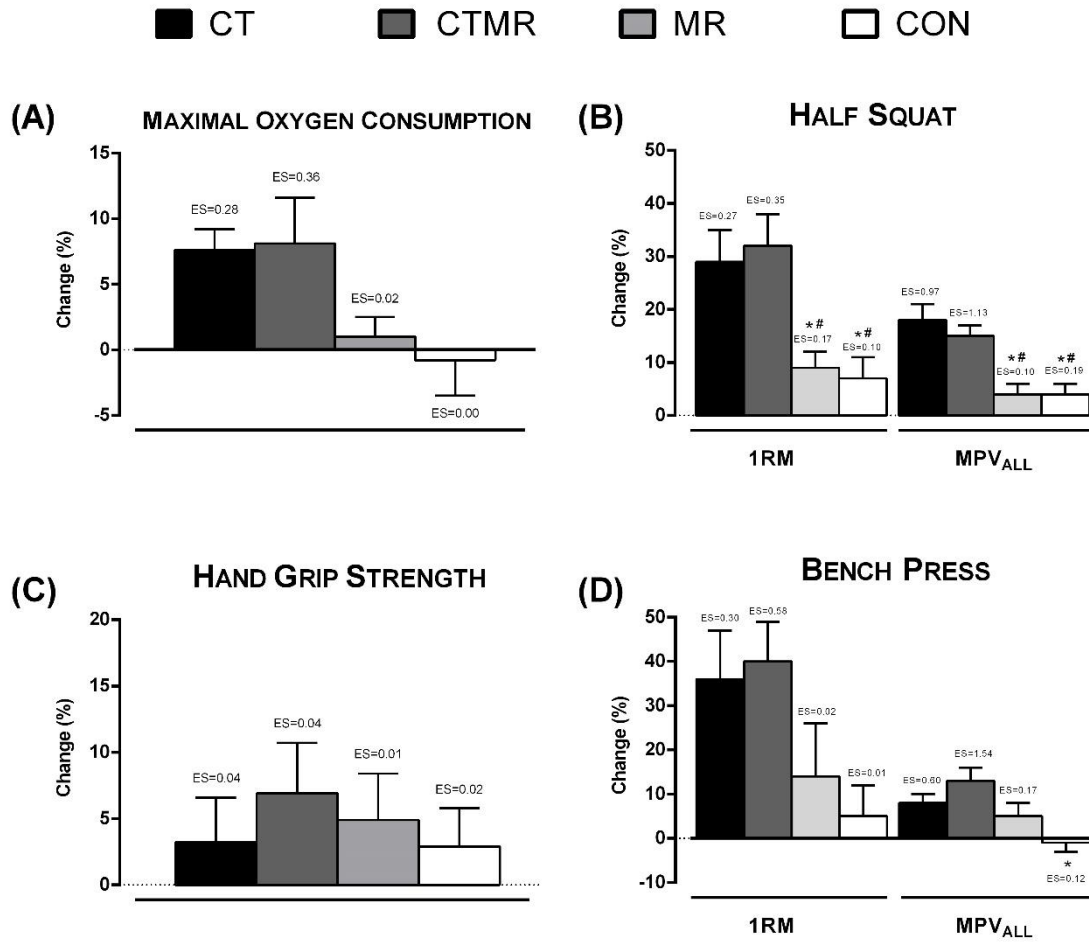


Figure 2. Changes in selected cardiorespiratory and muscle strength variables from pre to post intervention for each group. Data expressed with mean  $\pm$  SEM and mean effect size (ES). \* Statistically significant differences from CT group. # Statistically significant differences from CTMR group.

## References

1. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Online]. [date unknown]. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [6 Aug. 2022].
2. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). COVID-19 Pandemic Planning Scenarios. [Online]. [date unknown]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html> [8 Aug. 2022].
3. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022 28: 1461–1467, 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0.
4. World Health Organization (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Online]. [date unknown]. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) [19 Jul. 2022].
5. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 374, 2021. doi: 10.1136/BMJ.N1648.
6. Meys R, Delbressine JM, Goërtz YMJ, Vaes AW, Machado FVC, Van Herck M, Burtin C, Posthuma R, Spaetgens B, Franssen FME, Spies Y, Vijlbrief H, Van'T Hul AJ, Janssen DJA, Spruit MA, Houben-Wilke S. Generic and Respiratory-Specific Quality of Life in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med* 9: 1–11, 2020. doi: 10.3390/JCM9123993.
7. Evans N, Hereth B, Tubig P, Sorrels A, Muldoon A, Hills K, Evans NG. Long covid and disability: a brave new world. *BMJ* 378: e069868, 2022. doi: 10.1136/BMJ-2021-069868.
8. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, Horn C, Vanshylla K, Cristanziano V Di, Osebold L, Roventa M, Riaz T, Tschernoster N, Altmueller J, Rose L, Salomon S, Priesner V, Luers JC, Albus C, Rosenkranz S, Gathof

- B, Fätkenheuer G, Hallek M, Klein F, Suárez I, Lehmann C. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Heal - Eur* 6, 2021. doi: 10.1016/J.LANEPE.2021.100122/ATTACHMENT/775634BF-90D8-4342-9C7B-E4595EBA9447/MMC4.ZIP.
9. Ballering A V, Zon SKR van, Hartman TC olde, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet* 400: 452–461, 2022. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4.
  10. UK Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK [Online]. [date unknown]. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/condition-sand-diseases/bulletins/prevalence-of-ongoing-symptoms-following-coronavirus-covid-19-infection-in-the-uk/4august2022> [6 Aug. 2022].
  11. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). CDC. Long COVID or Post-COVID Conditions [Online]. [date unknown]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html> [19 Jul. 2022].
  12. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, Khunti K, Alwan NA, Walker AS. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ* 377: e069676, 2022. doi: 10.1136/BMJ-2021-069676.
  13. CADTH (Canada’s Drug and Health Technology Agency). Post–COVID-19 Condition Scoping Review. Last update 24 May 2022. [Online]. [date unknown]. <https://www.cadth.ca/post-covid-19-condition-scoping-review> [7 Aug. 2022].
  14. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Overview. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Guidance. Publish 18 December 2020. Last update 11 November 2021. [Online]. [date unknown]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [6 Aug. 2022].

15. World Health Organization (WHO). Support for Rehabilitation: Self-Management after COVID-19 Related Illness. [Online]. [date unknown]. <https://www.who.int/publications/m/item/support-for-rehabilitation-self-management-after-covid-19-related-illness> [6 Aug. 2022].
16. Lee SW, Lee J, Moon SY, Jin HY, Yang JM, Ogino S, Song M, Hong SH, Abou Ghayda R, Kronbichler A, Koyanagi A, Jacob L, Dragioti E, Smith L, Giovannucci E, Lee IM, Lee DH, Lee KH, Shin YH, Kim SY, Kim MS, Won HH, Ekelund U, Shin J Il, Yon DK. Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: a nationwide cohort study. *Br J Sports Med* 56, 2022. doi: 10.1136/BJSPORTS-2021-104203.
17. Jimeno-Almazán A, Martínez-Cava A, Ángel Buendía-Romero ·, Franco-López F, José ·, Sánchez-Agar A, Bernardino ·, Sánchez-Alcaraz J, James ·, Tufano J, Pallarés JG, Courel-Ibáñez J. Relationship between the severity of persistent symptoms, physical fitness, and cardiopulmonary function in post-COVID-19 condition. A population-based analysis. .
18. Moreno-Cabañas A, Ortega JF, Morales-Palomo F, Ramirez-Jimenez M, Alvarez-Jimenez L, Mora-Rodriguez R. Concurrent endurance and resistance training enhances muscular adaptations in individuals with metabolic syndrome. *Scand J Med Sci Sports* 31: 1440–1449, 2021. doi: 10.1111/SMS.13950.
19. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2014 11: 86–97, 2014. doi: 10.1038/nrrheum.2014.193.
20. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, Primus-de Jong C, Cleemput I, Van den Heede K. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med* 54: 1473–1487, 2022. doi: 10.1080/07853890.2022.2076901.

21. Andrade CCF, Silva RT, Brunherotti MA de A. Effects of Inspiratory Muscle Training in Patients With Class III and IV Heart Failure. *Curr Probl Cardiol* 47: 101307, 2022. doi: 10.1016/J.CPCARDIOL.2022.101307.
22. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reychler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 12: 2178–2188, 2018. doi: 10.1111/CRJ.12905.
23. Ramírez-Vélez R, Oteiza J, de Tejerina JMCF, García-Alonso N, Legarra-Gorgoñon G, Oscoz-Ochandorena S, Arasan H, García-Alonso Y, Correa-Rodríguez M, Izquierdo M. Resistance training and clinical status in patients with postdischarge symptoms after COVID-19: protocol for a randomized controlled crossover trial “The EXER-COVID Crossover Study.” *Trials* 2022 231 23: 1–14, 2022. doi: 10.1186/S13063-022-06608-Y.
24. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, Okell T, Sheerin F, Xie C, Mahmood M, Mózes FE, Lewandowski AJ, Ohuma EO, Holdsworth D, Lamlum H, Woodman MJ, Krasopoulos C, Mills R, McConnell FAK, Wang C, Arthofer C, Lange FJ, Andersson J, Jenkinson M, Antoniadou C, Channon KM, Shanmuganathan M, Ferreira VM, Piechnik SK, Klenerman P, Brightling C, Talbot NP, Petousi N, Rahman NM, Ho LP, Saunders K, Geddes JR, Harrison PJ, Pattinson K, Rowland MJ, Angus BJ, Gleeson F, Pavlides M, Koychev I, Miller KL, Mackay C, Jezzard P, Smith SM, Neubauer S. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 31: 100683, 2021. doi: 10.1016/J.ECLINM.2020.100683.
25. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med* 125: 509–513, 2020. doi: 10.1007/S11547-020-01200-3.
26. Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M. ACSM’s guidelines for exercise testing and prescription (Tenth edition.). Philadelphia: Wolters Kluwer. 2018.



27. Hernández-Belmonte A, Martínez-Cava A, Morán-Navarro R, Courel-Ibáñez J, Pallarés JG. A comprehensive analysis of the velocity-based method in the shoulder press exercise: stability of the load-velocity relationship and sticking region parameters. *Biol Sport* 38: 235–243, 2021. doi: 10.5114/BIOLSPORT.2020.98453.
28. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 113: 147–155, 2013. doi: 10.1007/S00421-012-2421-X.
29. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Courel-Ibáñez J. Chronotropic incompetence in non-hospitalized patients with post-covid-19 syndrome. *J Clin Med* 10, 2021. doi: 10.3390/jcm10225434.
30. Pick HJ, Faghy MA, Creswell G, Ashton D, Bolton CE, McKeever T, Lim WS, Bewick T. The feasibility and tolerability of using inspiratory muscle training with adults discharged from the hospital with community-acquired pneumonia. *Adv Respir Med* 89: 216–220, 2021. doi: 10.5603/ARM.A2021.0002.
31. McConnell K, Griffiths LA. Acute Cardiorespiratory Responses to Inspiratory Pressure Threshold Loading. *Med Sci Sport Exerc* 42: 1696–1703, 2010. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181d435cf.
32. Ekblom-Bak E, Björkman F, Hellenius ML, Ekblom B. A new submaximal cycle ergometer test for prediction of VO<sub>2</sub>max. *Scand J Med Sci Sports* 24: 319–326, 2014. doi: 10.1111/SMS.12014.
33. Björkman F, Ekblom-Bak E, Ekblom Ö, Ekblom B. Validity of the revised Ekblom Bak cycle ergometer test in adults. *Eur J Appl Physiol* 116: 1627–1638, 2016. doi: 10.1007/S00421-016-3412-0.
34. Martínez-Cava A, Morán-Navarro R, Hernández-Belmonte A, Courel-Ibáñez J, Conesa-Ros E, González-Badillo JJ, Pallarés JG. Range of Motion and Sticking Region Effects on the Bench Press Load-Velocity Relationship [Online]. *J Sports Sci Med* 18: 645, 2019. /pmc/articles/PMC6873133/ [20 Jul. 2022].

35. Martínez-Cava A, Morán-Navarro R, Sánchez-Medina L, González-Badillo JJ, Pallarés JG. Velocity- and power-load relationships in the half, parallel and full back squat. *J Sports Sci* 37: 1088–1096, 2019. doi: 10.1080/02640414.2018.1544187.
36. Courel-Ibáñez J, Martínez-Cava A, Morán-Navarro R, Escribano-Peñas P, Chavarren-Cabrero J, González-Badillo JJ, Pallarés JG. Reproducibility and Repeatability of Five Different Technologies for Bar Velocity Measurement in Resistance Training. *Ann Biomed Eng* 47: 1523–1538, 2019. doi: 10.1007/S10439-019-02265-6.
37. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Lepelge A, Prieto L, Sullivan M. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 51: 1171–1178, 1998. doi: 10.1016/S0895-4356(98)00109-7.
38. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 166: 1092–1097, 2006. doi: 10.1001/ARCHINTE.166.10.1092.
39. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16: 606–613, 2001. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
40. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 93: 580–586, 1988. doi: 10.1378/CHEST.93.3.580.
41. Krupp LB, Larocca NG, Muir Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Neurol* 46: 1121–1123, 1989. doi: 10.1001/ARCHNEUR.1989.00520460115022.
42. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 37: 147–153, 1993. doi: 10.1016/0022-3999(93)90081-P.
43. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Miranda Geelhoed JJ, Knauss S, Rezek SA, Spruit MA, Vehreschild J, Siegerink B. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a

- tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J* 56, 2020. doi: 10.1183/13993003.01494-2020.
44. World Health Organization (WHO). Noncommunicable Disease Surveillance, Monitoring and Reporting. Global physical activity questionnaire (GPAQ) [Online]. [date unknown]. <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/systems-tools/physical-activity-surveillance> [8 Aug. 2022].
45. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, Liu M, Wang Y, Cui D, Wang Y, Zhang X, Shang L, Zhong J, Wang X, Wang J, Cao B. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 0, 2022. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6/ATTACHMENT/A06CD4C1-2A6A-4C59-9B3B-E5787399A4A8/MMC1.PDF.
46. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens* 11, 2022. doi: 10.3390/PATHOGENS11020269/S1.
47. Hoffman M. Inspiratory muscle training in interstitial lung disease: a systematic scoping review. *J Bras Pneumol* 47: e20210089, 2021. doi: 10.36416/1806-3756/E20210089.
48. Faverio P, Luppi F, Rebora P, D'Andrea G, Stainer A, Busnelli S, Catalano M, Modafferi G, Franco G, Monzani A, Galimberti S, Scarpazza P, Oggionni E, Betti M, Oggionni T, De Giacomi F, Bini F, Bodini BD, Parati M, Bilucaglia L, Ceruti P, Modena D, Harari S, Caminati A, Intotero M, Sergio P, Monzillo G, Leati G, Borghesi A, Zompatori M, Corso R, Valsecchi MG, Bellani G, Foti G, Pesci A. One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respir Res* 23, 2022. doi: 10.1186/S12931-022-01994-Y.
49. McNarry MA, Berg RMG, Shelley J, Hudson J, Saynor ZL, Duckers J, Lewis K, Davies GA, Mackintosh KA. Inspiratory Muscle Training Enhances Recovery Post COVID-19: A Randomised Controlled Trial. *Eur Respir J* 2103101, 2022. doi: 10.1183/13993003.03101-2021.

50. Durstenfeld MS, Sun K, Tahir PM, Peluso MJ, Deeks SG, Aras MA, Grandis DJ, Long CS, Beatty A, Hsue PY. Cardiopulmonary exercise testing to evaluate post-acute sequelae of COVID-19 (“Long COVID”): a systematic review and meta-analysis. .
51. Frésard I, Genecand L, Altarelli M, Gex G, Vremaroiu P, Vremaroiu-Coman A, Lawi D, Bridevaux PO. Dysfunctional breathing diagnosed by cardiopulmonary exercise testing in ‘long COVID’ patients with persistent dyspnoea. *BMJ Open Respir Res* 9: e001126, 2022. doi: 10.1136/BMJRESP-2021-001126.
52. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 106: 666–671, 2002. doi: 10.1161/01.CIR.0000024413.15949.ED.
53. Fernández-Lázaro D, Gallego-Gallego D, Corchete LA, Fernández Zoppino D, González-Bernal JJ, García Gómez B, Mielgo-Ayuso J. Inspiratory Muscle Training Program Using the PowerBreath ®: Does It Have Ergogenic Potential for Respiratory and/or Athletic Performance? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 18, 2021. doi: 10.3390/IJERPH18136703.
54. Cadore EL, Pinto RS, Lhullier FLR, Correa CS, Alberton CL, Pinto SS, Almeida APV, Tartaruga MP, Silva EM, Kruel LFM. Physiological effects of concurrent training in elderly men. *Int J Sports Med* 31: 689–697, 2010. doi: 10.1055/S-0030-1261895.
55. Pareja-Blanco F, Loturco I. Velocity-Based Training for Monitoring Training Load and Assessing Training Effects. In: *Lecture Notes in Bioengineering*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, p. 153–179.
56. Seeble J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, Muller B, Merle U. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 74: 1191–1198, 2022. doi: 10.1093/CID/CIAB611.
57. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, Rodrigues NB, Subramaniapillai M, Di Vincenzo JD, Cao B, Lin K, Mansur RB, Ho RC, Rosenblat JD, Miskowiak KW, Vinberg M, Maletic V, McIntyre RS. Fatigue and cognitive

- impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 101: 93, 2022. doi: 10.1016/J.BBI.2021.12.020.
58. Shah R, Ali FM, Nixon SJ, Ingram JR, Salek SM, Finlay AY. Measuring the impact of COVID-19 on the quality of life of the survivors, partners and family members: a cross-sectional international online survey. *BMJ Open* 11: e047680, 2021. doi: 10.1136/BMJOPEN-2020-047680.
59. Pearce M, Garcia L, Abbas A, Strain T, Schuch FB, Golubic R, Kelly P, Khan S, Utukuri M, Laird Y, Mok A, Smith A, Tainio M, Brage S, Woodcock J. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry* 79: 550–559, 2022. doi: 10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2022.0609.
60. Strain WD, Sherwood O, Banerjee A, Van der Togt V, Hishmeh L, Rossman J. The Impact of COVID Vaccination on Symptoms of Long COVID: An International Survey of People with Lived Experience of Long COVID. *Vaccines* 10, 2022. doi: 10.3390/VACCINES10050652.

# **CONCLUSIONES**



## 9. CONCLUSIONES

i. La literatura científica preexistente a la aparición de la pandemia permitía hipotetizar sobre el valor específico que podría tener el ejercicio físico en la recuperación de las condiciones post-COVID-19. Además, la evidencia actual sostiene que la actividad física por encima del umbral de las recomendaciones aceptadas de 500-600 MET/semanales, tiene un efecto protector sobre el riesgo de infección por SARS-CoV2 y sobre el riesgo de hospitalización y muerte por esta causa.

- *Esta conclusión corrobora en su totalidad la hipótesis N.º 1 de esta Tesis Doctoral*

ii. La evidencia científica disponible explica los mecanismos más frecuentemente implicados en la aparición de la condición post-COVID-19. La presencia de una respuesta inflamatoria crónica persistente y una disregulación persistente del sistema inmune desarrollan un papel fulcral en la aparición de la enfermedad. Este mecanismo, aunque no único, es compartido con las de las enfermedades crónicas no transmisibles más frecuentes, como son la obesidad, la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el cáncer.

- *Esta conclusión corrobora de forma parcial la hipótesis N.º 2 de esta Tesis Doctoral*

iii. En el diseño del ensayo clínico RECOVE se ha aplicado un modelo de programación lineal y constante de ocho semanas de duración para el entrenamiento de resistencia (intensidad y volumen intraserie mantenidos y constantes a lo largo del plan de entrenamiento). Las cargas establecidas para el entrenamiento de fuerza se determinaron individualmente para cada sesión según los preceptos del entrenamiento basado en la velocidad de ejecución. Se monitorizaron las sesiones de entrenamiento de resistencia a través de la frecuencia cardiaca (pulsómetros) y los de fuerza mediante el



uso de un transductor de velocidad lineal (T-Force System, Ergotech, Murcia, España). Además, se realizaron ajustes individuales diarios según la percepción de intensidad del esfuerzo medido por la escala de Borg modificada. Todo lo anterior no interfirió en la calidad de los entrenamientos realizados por los participantes ni motivó el abandono o la aparición de eventos adversos.

- *Esta conclusión corrobora en su totalidad la hipótesis N.º 3 de esta Tesis Doctoral*

iv. La prevalencia de los síntomas más frecuentes manifestados por la población con condiciones post-COVID-19 de la Región de Murcia, así como su evolución clínica, es superponible a la presentada en la literatura para otras cohortes de pacientes con condición post-COVID-19 tras infección por SARS-CoV2 aguda leve de manejo ambulatorio.

- *Esta conclusión corrobora en su totalidad la hipótesis N.º 4 de esta Tesis Doctoral*

v. La población afecta de condiciones post-COVID-19 sufre de altos niveles de desacondicionamiento físico con porcentajes de VO<sub>2</sub>max, función pulmonar y niveles de fuerza, inferiores a la media poblacional en elevados porcentajes. Este deterioro físico se asocia a un importante deterioro de la salud mental a medio plazo con puntuaciones en escalas de diagnóstico clínico de ansiedad y depresión que sugieren elevadas prevalencias de trastornos del ánimo ansioso-depresivos.

- *Esta conclusión corrobora en su totalidad la hipótesis N.º 5 de esta Tesis Doctoral*

vi. Al igual que bajos niveles de actividad física se correlacionan con el riesgo de adquirir infección por SARS-CoV2 y de mala evolución de la COVID-19 (mayor riesgo de hospitalización, gravedad y muerte), existe una relación entre los niveles actividad física y el número de síntomas y su intensidad referida en los pacientes con condiciones post-COVID-19. Se sugiere que al igual que con la enfermedad aguda por COVID-19,

puede existir una relación causal entre nivel de actividad física y riesgo de desarrollar long-COVID-19.

- *Esta conclusión corrobora en su totalidad la hipótesis N.º 6 de esta Tesis Doctoral*

vii. La evaluación exhaustiva de los pacientes con condiciones post-COVID-19 que manifiestan disnea y fatiga con el ejercicio, con evaluación cardiopulmonar previamente normal, a través de la realización de una prueba de esfuerzo submaximal con protocolo de Ekblom-Bak y con la aplicación de unos criterios simples y reproducibles, permite sospechar la existencia de incompetencia cronotropa como responsable, al menos parcial, de los síntomas.

- *Esta conclusión corrobora en su totalidad la hipótesis N.º 7 de esta Tesis Doctoral.*

viii. El entrenamiento concurrente supervisado e individualizado (entrenamiento de resistencia y de fuerza en la misma sesión) es la mejor estrategia de entrenamiento para la rehabilitación de la condición física de los pacientes con condición post-COVID-19.

- *Esta conclusión corrobora en su totalidad la hipótesis N.º 8 de esta Tesis Doctoral.*

ix. El entrenamiento concurrente supervisado e individualizado (entrenamiento de resistencia y de fuerza en la misma sesión) asociado al entrenamiento de la musculatura inspiratoria no mejoró los resultados del entrenamiento concurrente solo en la rehabilitación de los pacientes con condición post-COVID-19.

- *Esta conclusión no corrobora la hipótesis N.º 9 de esta Tesis Doctoral.*

x. Una estrategia de entrenamiento concurrente supervisado con o sin entrenamiento de la musculatura respiratoria es mejor que las recomendaciones autoguiadas de la OMS para la recuperación sintomática, la restauración de la calidad de vida y para mejorar la funcionalidad y la reincorporación a las actividades de la vida diaria en la condición post-COVID-19.

- *Esta conclusión corrobora en su totalidad las hipótesis N.º 10,11 y 12 de esta Tesis Doctoral.*

xi. El entrenamiento de los participantes del ensayo clínico RECOVE bien con ejercicio concurrente, con entrenamiento de la musculatura respiratoria o con ambos no ha generado ningún abandono por intolerancia, disconfort o eventos adversos relacionados con la práctica de ejercicio. Los programas de ejercicio diseñados en el ensayo RECOVE realizados por población con condición post-COVID-19 tras una infección por SARS-CoV2 leve bajo supervisión en un entorno ambulatorio, son seguros y eficientes.

- *Esta conclusión corrobora en su totalidad las hipótesis N.º 10, 11 y 13 de esta Tesis Doctoral.*

# **APLICACIONES PRÁCTICAS**



## 10. APLICACIONES PRÁCTICAS

Desde el principio de la pandemia, seiscientos millones de personas han sido diagnósticas de COVID-19, por lo que varios millones continúan hoy con síntomas persistentes como expresión de las condiciones post-COVID-19. Este síndrome es altamente debilitante y ahora sabemos que puede durar incluso varios años después de la infección aguda por SARS-CoV2, limitando la calidad de vida de estos pacientes. Y más de dos años y medio después de haberse declarado la emergencia mundial, no disponemos de ningún tratamiento farmacológico efectivo para esta entidad.

Esta falta de terapias efectivas, que está ligada a las dificultades encontradas hasta el momento para establecer cuáles son los mecanismos implicados en la aparición de los síntomas, ha significado una dificultad añadida para los pacientes. Múltiples consultas con diferentes especialistas, altas tasas de frecuentación en las urgencias médicas, tratamientos sintomáticos poco efectivos y con riesgo de generar iatrogenia y desesperados intentos de tratamiento con terapias de dudosa reputación, son también parte de las consecuencias.

Aproximadamente 25 ensayos clínicos se encuentran actualmente en curso destinados al tratamiento del long-COVID-19. La mayoría de estos con fármacos antiinflamatorios, esteroides, antitrombóticos, inmunosupresores y diferentes suplementos nutricionales. Por desgracia, se trata de estudios de pequeño tamaño o sin grupo control por lo que es poco probable que sus resultados puedan ser generalizables o de alto impacto. De hecho, y dado que la hipótesis de múltiples mecanismos causales sinérgicos es la más probable como origen de las manifestaciones clínicas en este síndrome, un único fármaco es poco probable que sea la solución para estos pacientes. A lo anterior se podría añadir que el consumo de estos medicamentos no está exento de eventos adversos. Por otro lado, las terapias antivirales y antiinflamatorias usadas hasta la fecha para el tratamiento de la COVID-19 aguda, tampoco han demostrado que disminuyan el riesgo de aparición de condiciones post-COVID-19.

Ante este escenario, el objeto principal de esta Tesis Doctoral fue establecer el papel que podría desempeñar el ejercicio físico en la recuperación física y mental de estos enfermos.

Los efectos beneficiosos en todos los órganos y sistemas que promueve el ejercicio físico, empezando por la regularización de una respuesta inmune anómala y la mejora de la inmunovigilancia, siguiendo por los beneficios cardiorrespiratorios, musculoesqueléticos, psicológicos, etc. y terminando por el evidente efecto en el control de la respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado, podrían ser la clave de un tratamiento multifactorial. El ensayo clínico RECOVE posiciona un programa de entrenamiento concurrente de leve-moderada intensidad, supervisado e individualizado, como efectivo en la recuperación sintomática, de la condición física y de la calidad de vida de estos pacientes. Sin duda, esta estrategia se ha demostrado superior al uso de recomendaciones “one-size fits-all” propias del manejo ambulatorio en nuestro medio que no son de utilidad real y que deberían ser sustituidos por prescripción de programas de ejercicio supervisado. Estos hallazgos deberían ser tenidas en cuenta por todos los profesionales de la salud que trabajan en la recuperación y atención de los pacientes con condiciones post-COVID-19, en los que la prescripción de ejercicio físico estaría indicada.

Otra de las ventajas que ofrece el diseño de este programa es la cuantificación exacta del volumen e intensidad del entrenamiento, lo que ha permitido adaptar el contenido a una amplia variedad de pacientes, con diferente gravedad y manifestaciones clínicas, si bien todos ellos con formas leves de la enfermedad aguda por SARS-CoV2. Es precisamente a esta población a la que estaría dirigido, siendo esta, además, la más prevalente (más del 90% de los casos diagnosticados en nuestro medio son casos leves de la COVID-19) y en los que la posibilidad de una lesión orgánica que complique el curso de la enfermedad es baja o muy baja. Ninguno de los participantes en el estudio RECOVE se retiró del programa de entrenamiento a consecuencia de eventos adversos derivados de la práctica de ejercicio físico, por lo que el programa además de eficaz se demuestra como seguro en esta población. Además, los beneficios se han conseguido en el ámbito ambulatorio (centros deportivos), fuera del entorno hospitalario que caracteriza a los programas de rehabilitación cardiopulmonar los que se deriva a estos pacientes, con las consiguientes limitaciones de recursos que esto implica (número de pacientes beneficiados y coste de los recursos hospitalarios). Este es otro de los motivos por los

que puede considerar la generalización de este modelo de entrenamiento, lo que permitiría su expansión extrahospitalaria.

Los programas de ejercicio han sido frecuentemente denostados por la opinión pública y los colectivos de pacientes ya que las condiciones post-COVID-19 se asemejan al síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (SFC/EM), donde no hay evidencia clara de la utilidad del ejercicio físico en la recuperación. A favor de esta propuesta de entrenamiento concurrente supervisada, adaptada en intensidad a la condición física y a la percepción de los pacientes y sujeta a una monitorización con dispositivos accesibles a todos los preparadores físicos, supone un avance en el tratamiento de estos síndromes caracterizados por la fatiga post-ejercicio. Este es el primer proyecto de investigación que utiliza métodos basados en la velocidad para controlar la intensidad del entrenamiento de fuerza en pacientes con long-COVID-19, así como para evaluar con precisión los cambios acontecidos en el rendimiento neuromuscular después de una intervención de entrenamiento, además del habitual control de respuesta de frecuencia cardíaca en el entrenamiento de resistencia. Hay que destacar que ninguno de los participantes del estudio RECOVE lo abandonó por el recrudecimiento o la severidad de los síntomas o de la fatiga, lo que traduce su tolerabilidad en las condiciones post-COVID-19.

Los costes derivados del número de bajas laborales en las condiciones post-COVID-19 o el impacto económico de la atención sanitaria derivada de estas, así como los costes indirectos, no han sido calculados en ningún estudio hasta la fecha. Pero parece evidente que, si este programa permite la recuperación funcional efectiva y, por tanto, la reincorporación a los puestos de trabajo de estos sujetos, se estarán evitando pérdidas incontables. Por otro lado, la inversión precisa para establecer un programa similar al propuesto, tanto en recursos humanos como técnicos y de infraestructura, es inferior a los necesarios a un programa de rehabilitación clásico intrahospitalario, pudiendo alcanzar a población más amplia. Por tanto, se puede recomendar como una medida eficiente desde el punto de vista de la salud pública.

Por último, el estudio RECOVE ha permitido dar luz a una entidad de la que poco se conocía en el momento de su diseño, identificando a la incompetencia cronotropa como uno de los mecanismos causales de la fatigabilidad y disnea persistentes tras una COVID-19 leve.



Además, ha permitido la identificación de unos criterios derivados de una prueba de esfuerzo submaximal con protocolo de Ekblom-Bak, que permiten una sencilla evaluación de los pacientes el ámbito ambulatorio, que son altamente reproducibles y con una elevada sensibilidad diagnóstica.

# **FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**



## 11. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Siguiendo las líneas de la presente Tesis doctoral, otras investigaciones deberían corroborar:

- i. La reproductibilidad de los resultados con un programa de ocho semanas de entrenamiento en población con condiciones post-COVID-19 tras una enfermedad de carácter leve de manejo ambulatorio y que no ha recibido tratamiento específico frente a la COVID-19 aguda.
- ii. La reproductibilidad de los resultados con un programa de ocho semanas de entrenamiento en población con condiciones post-COVID-19 tras una enfermedad de carácter leve de manejo ambulatorio en edades extremas de la vida (menores de 18 años y mayores de 80 años) y en poblaciones altamente comórbidas.
- iii. Extender el análisis llevado a cabo sobre un programa de entrenamiento concurrente a intensidades leve-moderadas a otras modalidades de entrenamiento multicomponente, con diferentes ejercicios, volumen, intensidades o duración de este.
- iv. Simular el programa de entrenamiento concurrente asociando medidas de tratamiento y soporte neurocognitivo y psicológico.
- v. Replicar y corroborar aquellos estudios de intervención que concluyen que el uso de entrenamiento de la musculatura respiratoria es más eficaz en la mejora sintomática y de la calidad de vida de los pacientes y rediseñarlos con un grupo control.
- vi. Comprobar la validez de las escalas de medida de calidad de vida, fatiga, ansiedad y depresión en poblaciones con condiciones con post-COVID-19.
- vii. Proporcionar continuidad de seguimiento tras la finalización del programa de entrenamiento para confirmar la recuperación mantenida en el tiempo o la reaparición de los patrones sintomáticos.

Los hallazgos derivados de esta Tesis Doctoral proceden de pacientes diagnosticados mayoritariamente en los periodos epidémicos segundo y tercero en nuestro país, con variantes

de SARS-CoV2 que incluyen hasta la circulación de la denominada variante Delta (B.1.617), actualmente desaparecida. Además, estos participantes en su mayoría o no estaban vacunados o lo estaban parcialmente. Por ello, estudios similares deberían reproducirse:

- i. Con poblaciones completamente vacunadas, lo que España actualmente representa el 92,8% de la población mayor de 12 años.
- ii. Con poblaciones infectadas con variante Ómicron del SARS-CoV2 y sucesivas
- iii. Con poblaciones tratadas ambulatoriamente con fármacos antivirales como nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir o molnupiravir.
- iv. En conjunción con nuevas terapéuticas que puedan recibir aprobación para el tratamiento de las condiciones post-COVID-19

# **ANEXOS**



## 12. ANEXOS

### 12.1. COMITÉ BIOÉTICA

UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

Vicerrectorado de Investigación  
e Internacionalización

CEI Comisión de  
Ética de  
Investigación

CAMPUS MARE NOSTRUM

#### INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Jaime Peris Riera, Catedrático de Universidad y Secretario de la Comisión de  
Ética de Investigación de la Universidad de Murcia,

CERTIFICA:

Que D. Jesús García Pallarés ha presentado la memoria de trabajo del  
Proyecto de Investigación titulado *"Rehabilitation for chronic COVID syndrome  
through a multicomponent, educational and supervised Exercise intervention"*, a  
la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.

Que dicha Comisión analizó toda la documentación presentada, y de  
conformidad con lo acordado el día ocho de junio de dos mil veintiuno<sup>1</sup>, por  
unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE, desde el punto de vista ético de  
la investigación.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan firmo esta certificación  
con el visto bueno de la Presidenta de la Comisión.

Vº Bº  
LA PRESIDENTA DE LA COMISIÓN  
DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA  
UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fdo.: María Senena Corbalán García

ID: 3447/2021

<sup>1</sup>A los efectos de lo establecido en el art. 19.5 de la Ley 40/2015 de 1 de octubre de Régimen Jurídico del  
Sector Público (B.O.E. 02-10), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación



Código seguro de verificación: RUXFMv7M-3oGeFGU9-Qi7dJYZE-lvCjbpoe

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>





## 12.2. COMUNICACIONES Y PÓSTER

XVIII Congreso Internacional de la Sociedad Española de Medicina del Deporte

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.  
<sup>2</sup>Universidad Católica de Valencia. <sup>3</sup>Atención Primaria, Área de Salud Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia. <sup>4</sup>Servicios de Urgencias, Hospital Clínico Universitario, Valencia.  
<sup>5</sup>Servicio de COT, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

**Introducción:** Existe poca información y falta de consenso sobre el perfil antropométrico de las jugadoras de rugby, con especial referencia a la adiposidad. Actualmente, no existen estudios de adiposidad en jugadoras rugby-union de categoría sub-élite. El objetivo de este estudio fue analizar el perfil de adiposidad (suma de 7 pliegues de piel, porcentaje de grasa y distribución corporal) en jugadoras de rugby sub-élite comparando tres ecuaciones diferentes.

**Material y métodos:** Estudio analítico transversal de los datos antropométricos de 56 jugadoras de rugby-union que participan en los Campeonatos Nacionales de Rugby sub-élite de España. Los datos se registraron al final de la temporada 2019-2020. Para su análisis y comparación, las jugadoras fueron categorizadas en dos grupos en función de su posición: delanteras (n=26) y zagueras (n=30). El porcentaje de grasa corporal se calculó a partir de las ecuaciones de Yuhasz y de Faulkner, modificada por Slaughter. Dado que los jugadores de rugby tienen características comparables a las de los jugadores de fútbol, también se utilizó la ecuación de Reilly, una ecuación de predicción de la grasa corporal específica para los jugadores de fútbol.

**Resultados:** La masa grasa total y los porcentajes de grasa calculados con las diferentes ecuaciones fueron significativamente mayores en las delanteras (p<0,001). Las ecuaciones de Yuhasz proporcionaron

los valores más bajos de porcentaje de grasa corporal, y la ecuación de Reilly produjo los valores más altos. Cuando se compararon las tres ecuaciones, el test de ANOVA mostró diferencias significativas entre las tres ecuaciones (F[1,16, 63,68] = 153, p <0,0001). Las correcciones *post hoc* revelaron diferencias significativas entre las ecuaciones de Yuhasz frente a las de Faulkner (p <0,0001), y las ecuaciones de Yuhasz frente a las de Reilly (p <0,0001), y la de Faulkner vs. Reilly (p <0,0001). La ecuación de Reilly, especialmente diseñada para futbolistas, detectó la menor diferencia en el porcentaje de grasa corporal entre las delanteras y las zagueras (3,7±0,9%). Las diferencias medias y los límites de acuerdo entre la ecuación de Yuhasz frente a la ecuación de Reilly y la ecuación de Faulkner frente a la ecuación de Reilly corresponden a -2,88% (-4,43 a -1,33) y -1,31% (-4,59 a 1,97), respectivamente.

**Conclusiones:** En resumen, las jugadoras delanteras tenían pliegues grasos más gruesos y un mayor porcentaje de grasa que las jugadoras zagueras. Todas estas diferencias se aplicaban únicamente a las jugadoras menores de 25 años. Tanto la ecuación de Yuhasz como la de Faulkner tienden a subestimar el porcentaje de grasa en comparación con la ecuación de Reilly. Aunque la ecuación de Yuhasz proporcionó un mayor error sistemático, el error aleatorio fue más estable. Este estudio muestra la importancia de analizar y controlar la adiposidad en las jugadoras de rugby para optimizar su adaptación a los requisitos de las diferentes posiciones de juego.

**Palabras clave:** Rugby femenino. Antropometría. Composición corporal. Adiposidad.

## COVID-19 / COVID-19

### 16. ¿Por qué me sigo fatigando, doctor? incompetencia cronotropa en pacientes con síndrome post-COVID-19

Jimeno-Almazán A<sup>1,2</sup>, Courel-Ibáñez J<sup>2,3</sup>, Buendía-Romero A<sup>2,3</sup>, Martínez-Cava A<sup>2,3</sup>, Sánchez-Alcaraz BJ<sup>2,3</sup>, García-Pallarés J<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia. <sup>2</sup>Human Performance & Sport Sciences, Universidad de Murcia, Murcia. <sup>3</sup>Departamento de Actividad Física y Deporte, Universidad de Murcia, San Javier, Murcia.

**Objetivos:** El objetivo principal fue evaluar la tolerancia al ejercicio físico en pacientes ambulatorios con síndrome post-COVID-19 (SPC).

**Material y métodos:** El proyecto RECOVE es un ensayo controlado y aleatorizado (NCT04718506) con pacientes adultos y diagnóstico microbiológico de COVID-19, con cuadros leves y persistencia de al

menos un síntoma clínicamente relevante de duración superior a 12 semanas (SPC). Los participantes fueron evaluados mediante analítica, ECG, ecocardiograma, espirometría, test de equilibrio, fuerza y mediante prueba de esfuerzo (PE) submaximal o máxima si fue preciso. Se definió incompetencia cronotropa (IC) como la incapacidad para incrementar la FC por encima del 80% de la FC máxima estimada para la edad o de la FC de reserva obtenida durante una PE máximo incremental.

**Resultados:** Se incluyeron 35 pacientes con una media de edad de 43,3 años (DE ± 10,7), 68,6% fueron mujeres. Fueron evaluados con una media de 162 días (91-348) después del inicio de la enfermedad. El 77% (22) describieron su condición de salud como moderada o gravemente incapacitante para el desempeño de las AVD. 28 de los participantes (80%) presentaban más de cinco síntomas persistentes y los síntomas más frecuentes fueron la fatiga (80%) y la disnea (60%). 4 de los pacientes

cumplieron criterios diagnósticos de incompetencia cronotropa en la PE, lo que supone el 11,4% del total de los participantes.

**Conclusiones:** Las manifestaciones clínicas persistentes en los pacientes con SPC son de carácter multisistémico e independientes de la gravedad de presentación durante la fase aguda. La fatiga y la disnea son los síntomas persistentes más comunicados durante la fase crónica y suelen ser de carácter incapacitante. La IC es un evento frecuente en los pacientes con SPC y se debe sospechar si existe fatigabilidad grave y persistente relacionada con el ejercicio físico. Se puede confirmar mediante una PE incremental.

**Palabras clave:** Incompetencia cronotropa. Fatiga. Síndrome post-COVID-19.

### 17. Efecto del uso de mascarilla quirúrgica en los resultados de una prueba de esfuerzo

Martínez-González-Moro I, Albertus-Cámara I, Paredes Ruiz MJ, Jódar-Reverte M, Ferrer-López V.

*Grupo de Investigación Ejercicio Físico y Rendimiento Humano. Universidad de Murcia.*

**Introducción:** Ante la pandemia de COVID en necesario extremar las medidas de prevención de los contagios. Una de las más aceptadas es el uso de mascarillas en locales cerrados y en la proximidad de otras personas. Estas situaciones se presentan en los laboratorios de pruebas de esfuerzo.

**Objetivo:** Detectar las diferencias obtenidas en el rendimiento en una prueba de esfuerzo al realizarla con mascarilla quirúrgica.

**Material y métodos:** 12 sujetos (21,8±1,2 años) hicieron dos pruebas de esfuerzo hasta el agotamiento en un tapiz rodante (runner, Run 7411\*). Una con mascarilla quirúrgica y otra sin ella (orden aleatorio) separadas 72-96 horas. Se midió el tiempo de ejercicio hasta la extenuación, la velocidad máxima alcanzada, la frecuencia cardíaca al final del ejercicio (FC). Se compararon los datos con y sin mascarilla con la prueba de T Student para datos pareados y con el Coeficiente de Correlación Intraclass (CCIC).

**Resultados:** La prueba sin mascarilla tuvo una duración media de 8,38±1,24 minutos y con mascarilla 8,25±1,13. Los valores medios de la velocidad máxima alcanzada sin mascarilla y con mascarilla fueron de 14,68±1,98 Km/h y 14,55±1,89 Km/respectivamente. Las medias de las frecuencias cardíacas máximas fueron 188±8,98 sin mascarilla y 186,83± con mascarilla. No se mostraron diferencias significativas entre los valores de las dos pruebas, los CCIC fueron 0,908 para el tiempo de ejercicio; 0,973 para la velocidad máxima y 0,789 para FC máxima. Se comparó la FC a 12 km/h y la velocidad al 85% de la FC máxima no encontrándose diferencias.

**Conclusión:** La realización de una prueba de esfuerzo con mascarilla quirúrgica no interfiere con los resultados de la misma. Se pueden

realizar pruebas de esfuerzo máximas, con mascarillas quirúrgicas, para estudiar la respuesta electrocardiográfica al ejercicio y para el estudio del rendimiento del deportista en el laboratorio.

**Palabras clave:** COVID 19. Mascarilla quirúrgica. Ergometría.

### 18. Oxigenación arterial y muscular durante pruebas de esfuerzo usando mascarillas quirúrgicas

Martínez-González-Moro I, Albertus-Cámara I, Paredes Ruiz MJ, Jódar-Reverte M, Ferrer-López V.

*Grupo de Investigación Ejercicio Físico y Rendimiento Humano. Universidad de Murcia. Murcia.*

**Introducción:** El uso de mascarillas quirúrgicas durante una prueba de esfuerzo permite mantener unas medidas de seguridad para evitar contagios entre las personas que se encuentran en ese momento en el laboratorio. Pero se ha postulado que su uso puede dificultar la oxigenación y disminuir el rendimiento.

**Objetivo:** Analizar el efecto de las mascarillas quirúrgicas durante una prueba de esfuerzo sobre la oxigenación arterial periférica (SatO<sub>2</sub>) y la saturación muscular de oxígeno (SmO<sub>2</sub>).

**Material y métodos:** 12 sujetos (21,8±1,2 años) hicieron dos pruebas de esfuerzo hasta el agotamiento en un tapiz rodante (runner, Run 7411\*). Una con mascarilla quirúrgica y otra sin ella (orden aleatorio) separadas 72-96 horas. En cada prueba se midió, con un pulsioxímetro, la SatO<sub>2</sub> en el dedo índice (antes de la prueba, al finalizar y a los minutos 3 y 5 del final. Con un dispositivo Humon Hex\* se obtuvo la SmO<sub>2</sub> en el vasto lateral del cuádriceps derecho antes de la prueba, durante la misma y en los cinco minutos de recuperación. Ambas pruebas fueron máximas y con resultados similares. Se compararon los datos con la prueba de T Student para datos pareados.

**Resultados:** La SatO<sub>2</sub> media al finalizar la prueba con mascarilla fue de 95,86±1,64% y sin mascarilla 96,33±1,11% (t=1,451; p=0,169). A los tres minutos 97,26±1,62% y 97,13±0,83% respectivamente (t=-0,33; p=0,751); a los cinco minutos con mascarilla 97,86±0,83% y sin ella 97,6±0,72% (t=-0,764; p=0,458). La SmO<sub>2</sub> inicial fue con mascarilla de 52,87±23,01% y sin mascarilla 51,13±21,03 (t=0,762; p=0,459); al finalizar con mascarilla 46,87±19,43 y sin ella 42,67±18,22% (t=1,688; p=0,114). Al minuto de recuperación 50±20,13 y 51,53±18,65 respectivamente (t=0,840; p=0,417). Tampoco se evidenciaron diferencias significativas a los minutos tres y cinco de recuperación.

**Conclusión:** La SatO<sub>2</sub> y SmO<sub>2</sub> no se ven afectadas por el uso de la mascarilla quirúrgica durante la prueba de esfuerzo.

**Palabras clave:** Covid 19. Mascarilla quirúrgica. Saturación de oxígeno. Oxigenación muscular.



XVIII CONGRESO INTERNACIONAL de la  
SOCIEDAD ESPAÑOLA de MEDICINA del DEPORTE  
Universidad, Ciencia y Medicina al servicio del deporte  
25 a 27 de noviembre de 2021

El Comité Organizador del  
**XVIII CONGRESO INTERNACIONAL DE LA  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DEL DEPORTE**

CERTIFICA QUE

AMAYA JIMENO ALMAZÁN

ha presentado la **PONENCIA**

**BENEFICIOS DEL EJERCICIO EN EL SÍNDROME POST-COVID-19**

en el **XVIII CONGRESO INTERNACIONAL DE LA SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE MEDICINA DEL DEPORTE**, celebrado los  
días 25 a 27 de noviembre de 2021  
en su Sede, en la Universidad Católica de Murcia.

  
El presidente del Comité Organizador  
Dr. D. Pedro Manonelles

**Secretaría Técnica**  
Viajes El Corte Inglés SA  
División Congresos  
c/ Teniente Borges, 5  
41002-Sevilla  
+34 954 50 66 00  
sevillacongresos@viajesece.es

**Secretaría Científica**  
Sociedad Española de Medicina del Deporte  
c/ Cánovas nº7, bajo. 50004-Zaragoza  
+34 976 02 45 09  
congresos@femede.es  
<http://www.femede.es/congresomurcia2021>

**SEDE**  
UCAM Universidad Católica San Antonio  
Campus de los Jerónimos  
30107-Quadalupe, Murcia  
<https://www.ucam.edu>

