

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de **F**isioteràpia

Programa de Doctorado: Fisioterapia 03165



TESIS DOCTORAL:

**Efectos de un programa domiciliario de entrenamiento de
la musculatura inspiratoria en pacientes con COVID
persistente: Estudio InsCOVID**

Presentada por: Clara Sastre Arbona

Dirigida por las profesoras:

Dra. Dña. Patrícia Palau Sampio

Dra. Dña. Laura López Bueno

Dra. Dña. María Arántzazu Ruescas Nicolau

Valencia, Mayo 2024

Si no esperas lo inesperado no lo reconocerás cuando llegue

Heráclito de Efeso

Mis agradecimientos:

A mis directoras: a Patricia Palau perquè sense ella aquesta tesi no haguera estat possible. Moltes gràcies per confiar en mi i estar sempre disposada a ajudar-me. A Arancha Ruescas, gracias por pensar en mí aquel verano de 2016 para embarcarme en el mundo de la investigación y la docencia. A Laura López, porque, de un modo u otro, has estado presente desde mis primeros pasos como alumna de fisioterapia hasta hoy. Muchas gracias a las tres por guiarme en este proceso, por vuestro apoyo, paciencia, tiempo y dedicación. Gracias por ser ejemplo, compañeras y amigas.

A mis compañeros y compañeras de INCLIVA: Gracias Anna Mollar, Amparo Villaescusa, Jose Civera, Adri Conesa, Ana Martínez y Adora Pérez por vuestro compañerismo y amistad y por hacer que cada día en el trabajo fuese como estar en casa. A Julia Seller gràcies per la teua amistat, suport i per cada moment que hem compartit juntes dins i fora de la sala de proves d'esforç (i els que ens queden).

Gracias a mis mentores en el ámbito de la cardiología: A Juan Sanchís, perquè tots necessitem una primera oportunitat. A Vicent Ruiz, pel teu suport i paciència tan necessaris en els meus inicis. A Julio Núñez, por trasmitirme tu pasión por la investigación y por la insuficiencia cardíaca.

A todos los/as compañeros/as que de algún modo han colaborado para llevar a cabo esta investigación.

Y, por último, pero no menos importante, a mi familia. A Jose, gracias por tu apoyo incondicional, tan necesario día tras día: eres mi refugio entre tanto caos. Als meus pares, gràcies per estar sempre aquí, per la vostra dedicació, sacrifici i amor sense mesura: sou el meu referent. Al meu germà, gràcies per tota una vida compartida, eres un exemple a seguir com a professional i, sobretot, com a persona. A Carla, perquè després de mitja vida com a cunyada, hem compartit tant o més que si fórem germanes. A Rocio, per tota una vida d'amistat vertadera. Als meus *uelets*, una generació forta i lluitadora, sé que estariu molt orgullosos de mi.

Doña Patricia Palau Sempio, Profesora Titular del Departament de Medicina de la Universitat de València.

Doña María Arántzazu Ruescas Nicolau, Profesora Contratada Doctora del Departament de Fisioteràpia de la Universitat de València.

Doña Laura López Bueno, Profesora Titular del Departament de Fisioteràpia de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral, titulada "Efectos de un programa domiciliario de entrenamiento de la musculatura inspiratoria en pacientes con COVID persistente: estudio InsCOVID.", ha sido realizada bajo su dirección en el servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia por Doña Clara Sastre Arbona para optar al Grado de Doctora por la Universitat de València, en el programa: 3165 Doctorado en Fisioterapia. Habiéndose concluido y reuniendo a su juicio las condiciones de originalidad y rigor científico necesarias, autorizan su presentación a fin de que pueda ser defendida ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expiden y firman la presente comunicación en Valencia, a 15 de mayo de 2024.

Fdo.: Dña. Patricia
Palau Sempio

Fdo.: Dña. M^a
Arántzazu Ruescas
Nicolau

Fdo.: Dña. Laura López
Bueno

ÍNDICE

RESUMEN	13
ABREVIATURAS	20
LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS	24
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1 La infección por SARS-CoV-2	29
1.2 Las secuelas por la infección de SARS-CoV-2	33
1.3. COVID persistente	35
1.3.1. Definición	35
1.3.2 Epidemiología	40
1.3.3. Fisiopatología del COVID persistente	44
1.3.4. Clínica	51
1.4 Repercusiones a nivel de Salud pública	55
1.5 Abordaje terapéutico actual: papel de la fisioterapia	56
2. HIPÓTESIS	61
3. OBJETIVOS	65
4. MATERIAL Y MÉTODOS	69

4.1 Diseño del estudio	71
4.2 Grupo de estudio	73
4.3 Protocolo de actuación	76
4.3.1 Valoración clínica inicial	76
4.3.2 Variables a estudio	79
4.3.3 Visitas programadas	85
4.4. Intervención del estudio	88
4.4.1 Grupo manejo clínico habitual (MCH)	88
4.4.2 Grupo de entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI)	88
4.5 Seguimiento de los/as pacientes y registro de episodios adversos	89
4.6 Análisis estadístico	90
4.6.1 Cálculo del tamaño de la muestra	90
4.6.2 Análisis descriptivo	91
4.6.3 Análisis inferencial	92
5. RESULTADOS	93
5.2 Objetivo principal	104
5.2.1 Comparaciones entre grupos	104
5.2.2 Comparaciones dentro de los grupos	105
5.3 Objetivos secundarios	106

5.3.1 Puntuación del cuestionario EQ-5D-3L	106
5.3.2 Eficiencia ventilatoria: pendiente VE/VCO ₂	112
5.3.3 Respuesta cronotrópica	114
5.3.4 Frecuencia cardíaca basal	115
5.3.5 Recuperación de la frecuencia cardíaca en el primer minuto (RFC1)	116
6. DISCUSIÓN	119
6.1. Impacto socioeconómico del CP/LC	121
6.2. Beneficios de la rehabilitación en pacientes con CP/LC	123
6.3. Efectos del EMI sobre la capacidad funcional y calidad de vida.	126
6.4. Efectos del EMI sobre parámetros subrogados de disfunción autonómica	128
6.5. Limitaciones del estudio	133
7. CONCLUSIONES	135
8. ANEXO 1: CEIM favorable	141
9. ANEXO 2: Diseño del estudio	142
10. ANEXO 3: Resultados	150

11. ANEXO 4: Póster en congreso internacional	158
12.ANEXO 5: Carta científica	159
13.ANEXO 6: Comunicación oral en congreso	162
14.ANEXO 7: Artículo in press	163
12. BIBLIOGRAFÍA	185

RESUMEN

Resumen

El COVID persistente o *Long-COVID* es una condición clínica caracterizada por la persistencia de síntomas o la aparición de nuevos síntomas que persisten más allá de las 12 semanas tras la infección por SARS-CoV-2. La prevalencia del COVID persistente es, según series, del 10-30 % y los síntomas más frecuentes son la fatiga (53 %) y la disnea (43 %). Tanto la fatiga como la disnea, se consideran síntomas de origen multifactorial y, aunque no se conocen completamente los mecanismos subyacentes, la disfunción autonómica y la hiperactivación del ergorreflejo en el contexto de una activación inflamatoria y un daño tisular residual, se han postulado como posibles mecanismos fisiopatológicos que puedan explicar la persistencia de esta sintomatología.

En condiciones fisiológicas normales, el diafragma tiene un papel clave en la regulación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (FC), en el control del ergorreflejo y en la modulación autónoma durante el ejercicio. La evidencia disponible acerca de los efectos de la mejora de la función diafragmática provenientes de otras condiciones clínicas ha desvelado el efecto beneficioso del entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI) en la mejora de la capacidad funcional y en la modulación autónoma durante el ejercicio.

Resumen

Actualmente, no existe un tratamiento específico para el CP/LC, por lo que el enfoque terapéutico se centra en tratamientos sintomáticos y en programas de rehabilitación, incluyendo tanto los programas de ejercicio supervisados como los no supervisados. Basándonos en la evidencia previa acerca de los efectos positivos del entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI) en contrarrestar la hiperactivación del ergorreflejo y el desequilibrio autonómico en otras poblaciones estudiadas, hipotetizamos que el EMI podría mejorar la capacidad funcional máxima, la calidad de vida y otros parámetros relacionados con la disfunción autonómica, tales como la respuesta cronotrópica y la recuperación de la frecuencia cardíaca en el primer minuto (RFC1). Además, se trata de una terapia de bajo coste e inocua que permitiría una intervención temprana y reduciría la carga en los sistemas de salud.

El objetivo principal de esta tesis fue determinar el impacto de un programa domiciliario de EMI durante 12 semanas en la capacidad funcional máxima de pacientes con COVID persistente, evaluada de forma objetiva mediante el consumo pico de oxígeno ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), obtenido en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima.

Los objetivos secundarios fueron investigar los efectos de EMI sobre la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario *EuroQol Five-*

Dimensional Questionnaire, Three-Level Version (EQ-5D-3L); evaluar los cambios en la respuesta cronotrópica durante el ejercicio máximo, medido por el índice cronotrópico (IxC); analizar las modificaciones en la eficiencia ventilatoria, estimada mediante la pendiente VE/VCO_2 durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar; examinar los cambios en la RFC1; investigar cómo la frecuencia cardíaca basal (FC basal) afecta la capacidad de respuesta (medida por cambios en VO_{2pico}); y, evaluar los efectos sobre la RFC1.

Este estudio fue un ensayo controlado aleatorio, desarrollado en un solo centro, con evaluadores/as ciegos/as. Se incluyeron 26 pacientes con CP/LC con un ingreso previo debido a una neumonía por SARS-CoV-2, que fueron asignados al azar para recibir un programa de EMI de 12 semanas o sólo manejo clínico habitual (MCH). A los/as pacientes asignados al grupo EMI se les instruyó en entrenar en casa dos veces al día durante 20 minutos a lo largo de 12 semanas, utilizando un resistómetro inspiratorio con un nivel de resistencia fijado en el 25-30 % de su presión inspiratoria máxima y manteniendo la respiración diafragmática durante la sesión de entrenamiento. Las evaluaciones semanales fueron realizadas por una fisioterapeuta y permitieron introducir ajustes en los parámetros de resistencia. El grupo de MCH siguió las pautas de tratamiento estándar. Se

Resumen

utilizó un análisis de regresión lineal mixto para evaluar los cambios en los objetivos primarios y secundarios. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa STATA 17.0 (*StataCorp LP, College Station, EE. UU.*).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características epidemiológicas o clínicas basales entre los dos grupos del estudio. La mediana de edad fue de 55 (43-56) años y el 46,2 % de los/as participantes fueron mujeres. Al inicio, la media de VO_{2pico} , eficiencia ventilatoria y IxC fue de $18,9 \pm 5$ mL/kg/min, $29,4 \pm 5,2$ y $0,64 \pm 0,19$, respectivamente. El grupo EMI mejoró significativamente su VO_{2pico} en comparación con el grupo MCH ($+\Delta 4,46$ mL/kg/min, IC 95 % 3,10 a 5,81; $p < 0,001$). Se encontraron hallazgos positivos similares al evaluar los cambios para algunas dimensiones del QoL. En lo que respecta a la respuesta de la FC al tratamiento, se observó una mejora significativa tanto de la FC máxima como del IxC en el grupo EMI en comparación con el grupo MCH. Pese a que no hubo diferencias significativas entre grupos respecto a la FC-reposo, se observó que la FC-reposo inicial estaba relacionada con la respuesta de mejora de la capacidad aeróbica máxima tras el EMI, lo que permite seleccionar aquellos/as pacientes que obtienen un mayor beneficio con el empleo del EMI. No se encontraron cambios significativos en la eficiencia ventilatoria. En relación con la RFC1, se

observó que aquellos/as pacientes con RFC1 más bajas fueron aquellos que más se beneficiaron de un programa de EMI. Finalmente, también se observó que el EMI era capaz de mejorar la RFC1.

En conclusión, en pacientes con CP/LC tras un ingreso previo debido a una neumonía por SARS-CoV-2, el EMI se asoció con un aumento significativo en la capacidad funcional y mejora de la calidad de vida en el grupo intervención. Además, se identificó que aquellos pacientes con parámetros de disfunción autonómica (FC basal elevada o RFC1 baja) experimentaron un mayor aumento en el VO_2 pico después del programa de EMI domiciliario. Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados y comprender mejor los mecanismos subyacentes responsables de los beneficios observados.

ABREVIATURAS

ACE2	Enzima conversor de la angiotensina 2
ASR	Arritmia sinusal respiratoria
CDC	<i>Center for Disease Control al Prevention</i>
DLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
IxC	Índice cronotrópico
CP/LC	COVID persistente/ <i>Long COVID</i>
DM	Diferencia Media
DME	Diferencias Medias Estandarizadas
DMI	Diferencia Mínimamente Importante
DS	Desviación estándar
EA	Evento adverso
EAG	Eventos adversos graves
ECG	Electrocardiograma
EMI	Entrenamiento de la musculatura inspiratoria
EVA	Escala visual analógica
FC	Frecuencia cardíaca
FCp	Frecuencia cardíaca en el pico del esfuerzo

FEV1%pred	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo predicho
HCUV	Hospital Clínic Universitari de València
HTA	Hipertensión arterial
ICC	Insuficiencia cardíaca crónica
IRA	Infección respiratoria aguda
IxC	Índice cronotrópico
M	Media
MCH	Manejo clínico habitual
Me	Mediana
MERS	<i>Middle East respiratory Syndrome</i>
MRLM	Modelo de regresión lineal mixta
NHS	<i>National Health Service</i>
NT-pro-BNP	Péptido natriurético tipo B pro-N-terminal
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PSAP	Presión arterial sistólica pulmonar
PCR	Proteína C reactiva

Abreviaturas

PDIA	Pruebas diagnósticas de infección aguda
PECP	Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar
PetCO ₂	Presión parcial final de dióxido de carbono
PIM	Presión inspiratoria máxima
Prueba 6MM	Prueba de 6 minutos marcha
QoL	<i>Quality of Life</i>
RER	Cociente máximo entre CO ₂ espirado / O ₂ consumido
RFC1	Recuperación de la frecuencia cardíaca en el primer minuto
RIQ	Rango intercuartílico
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNS	Sistema Nervioso Simpático
TH	Tratamiento habitual
VCO ₂	Producción de dióxido de carbono
VE	Ventilación por minuto
VE/CO ₂ p	Eficiencia ventilatoria
VE/ VO ₂	Cociente ventilatorio para el oxígeno
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardíaca

VI	Ventrículo izquierdo
VO ₂	Consumo de oxígeno
VO ₂ pico	Consumo máximo de oxígeno
pp-VO ₂ pico	Porcentaje de VO ₂ pico predicho
VPS	Variabilidad de la presión sanguínea

LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Mecanismo fisiopatológico detrás de la disnea y fatiga en pacientes con CP/LC: el ergorreflejo

Figura 2. Heterogeneidad de la sintomatología del COVID persistente

Figura 3. Hiperestimulación del ergorreflejo y síntomas de COVID persistente

Figura 4. Diseño del estudio

Figura 5. Diagrama de flujo

Figura 6. Efecto del EMI sobre el VO_{2pico}

Figura 7. Efecto del EMI sobre el pp- VO_{2pico}

Figura 8. Efecto del EMI en el QoL: dimensión movilidad

Figura 9. Efecto del EMI sobre el QoL: dimensión autocuidado

Figura 10. Efecto del EMI en el QoL: dimensión actividades habituales

Figura 11. Efecto del EMI sobre el QoL: dimensión dolor/malestar

Figura 12. Efecto del EMI en el QoL: dimensiones depresión/ansiedad.

Figura 13. Efecto del EMI sobre el QoL: Escala visual analógica

Figura 14. Efecto del EMI sobre el VE/VCO₂

Figura 15. Efecto del EMI sobre el IxC

Figura 16. Variación del VO₂pico en función de la FC basal

Figura 17. Correlación entre RFC1 y pp VO₂pico

Figura 18. Cambios en VO₂pico en función de RFC1 en el grupo EMI en comparación con el grupo MCH

Figura 19. Cambios en RFC1 en el grupo EMI en comparación con el grupo MCH

TABLAS

Tabla 1. Calendario de pruebas y visitas programadas

Tabla 2. Características basales estratificadas por aleatorización

Tabla 3. Características basales de los/as pacientes que recibieron EMI estratificados/as por la mediana de la frecuencia cardíaca basal.

Tabla 4. Características basales de los/as pacientes estratificados/as según la mediana de la recuperación de la FC en el primer minuto.

1. INTRODUCCIÓN

Introducción

1.1 La infección por SARS-CoV-2

En febrero de 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de enfermedades prioritarias que debían ser estudiadas en profundidad, entre las que se encontraba el SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), el MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) y la “enfermedad X”. La enfermedad “X” se definía como una nueva patología humana con potencial epidémico o pandémico causada por un patógeno desconocido ⁽¹⁾.

A finales de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (ubicada en la provincia de Hubei, China) alertó a la OMS sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida ⁽¹⁾. Posteriormente, el agente causal de esta nueva neumonía fue denominado como SARS-CoV-2: la primera enfermedad X ⁽²⁾. Se trataba de un nuevo virus de la familia Coronaviridae, que acabó transmitiéndose de manera exponencial, hasta constituirse como la pandemia zoonótica del siglo XXI, llegando a infectar a alrededor de 769 millones de casos en todo el mundo ^(3,4). Es por lo que la OMS declaró, el 30 de enero de 2020, esta enfermedad como una emergencia de salud pública internacional y, el 11 de marzo de 2020 como pandemia ^(3,4).

Introducción

Los coronavirus son un tipo de virus RNA que presentan un elevado índice de variabilidad: hecho que les confiere la capacidad de ser muy diversos y adaptarse a otras especies. Son capaces de infectar al ser humano, pero sus huéspedes naturales preferentes suelen ser multitud de especies animales (especialmente mamíferos y aves), por lo que la infección humana se considera una zoonosis. El SARS-CoV-2, concretamente, es un virus RNA recombinante que procede de un coronavirus de murciélago (reservorio) y otro coronavirus desconocido hasta la fecha (hospedador intermediario) ⁽⁵⁾. La proteína S (*spike*) que se encuentra en su revestimiento, es la responsable de la unión al receptor de la membrana celular y tiene un papel clave para determinar el tropismo en el huésped, así como su capacidad de transmisión. Además, para que se produzca la fusión entre la membrana vírica y la membrana celular, es necesaria la presencia de proteasas celulares (TMPRSS2) ⁽⁶⁾.

El receptor de la proteína S es la Enzima Conversor de la Angiotensina 2 (ACE2). Este tipo de receptores se encuentra en las células alveolares (tipo I y tipo II), en células glandulares gástricas, y en las células epiteliales del intestino (enterocitos ileales y colónicos). La unión a los receptores de las células alveolares tipo II (donde, en el 83 % de las cuales,

encontramos receptores tipo ACE2) se postula que incrementa la expresión de más receptores, llegando a desencadenar lesiones a nivel celular que acabarían generando la reacción sistémica producida en los casos más graves. Pese a que estos receptores son poco frecuentes en las células del tracto respiratorio superior, la afinidad del SARS-CoV-2 por ellos es entre 10-20 veces superior⁽⁶⁾. Este hecho tiene como ventaja la posibilidad de confirmar un diagnóstico mediante la toma de muestras oro-nasofaríngeas. Pero, como inconveniente, facilita la transmisión persona-persona a través del contacto directo (mediante la inhalación de gotas y aerosoles respiratorios emitidos por la persona enferma) o indirecto (a través de las manos o fómites contaminados por secreciones de personas infectadas seguido del contacto con la mucosa de la boca, la nariz o los ojos ⁽⁷⁾). Cabe destacar que, los coronavirus humanos pueden permanecer activos en superficies inanimadas desde 2 horas hasta 6 días ⁽⁸⁾.

En un estudio realizado por Zhang *et al.*⁽⁹⁾ se ha confirmado la presencia del SARS-CoV-2 en la faringe, heces y sangre de las personas infectadas, lo que apunta a que se podría transmitir por estas tres rutas. No obstante, dado que su presencia se ha encontrado únicamente mediante biología molecular, no puede confirmarse su capacidad infectiva en el

Introducción

nuevo huésped. Además, se ha observado que en pacientes con frotis faríngeo negativo se podía detectar el virus en las heces (especialmente a los 4-5 días desde el inicio de la sintomatología) produciéndose un paso secuencial oro-fecal. Por todo ello, aunque se sabe que la vía aérea es la principal ruta de transmisión del virus, el hecho de obtener un resultado negativo en el frotis oro-faríngeo no descarta totalmente la infección.

El diagnóstico microbiológico de la infección por SARS-CoV-2 tiene como objetivos detectar la infección y controlar la transmisión. Por un lado, las técnicas diagnósticas directas o pruebas diagnósticas de infección aguda (PDIA) permiten detectar el virus en la muestra biológica (pruebas de amplificación del ácido nucleico viral y test rápidos de detección de antígenos). Por otro lado, entre las herramientas de detección indirecta, encontramos el diagnóstico serológico que permite conocer la respuesta de anticuerpos generada frente al virus, aunque no es útil para el diagnóstico de la infección aguda.

La presentación clínica más frecuente del SARS-CoV-2 es la infección respiratoria aguda (IRA), caracterizada por distintos cuadros respiratorios que oscilan entre un resfriado común hasta una neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio, shock séptico y fallo

multiorgánico. La gravedad de la IRA entre las personas sintomáticas, es variable: 80 % son cuadros leves, 16,2 % cursan de forma grave y 2,5 % fallecen. Cabe destacar que existe un porcentaje de personas asintomáticas que oscila entre el 33-45 % de las infecciones por SARS-Co-2 ^(8,10).

Los síntomas más frecuentes durante la infección aguda son: fiebre (en el 88,7 % de los casos), tos seca (67,8 %), disnea (18,7 %), mialgias (14,9 %), cefalea (13,6 %) y diarrea (3,8 %) ⁽¹¹⁾. Además, se estima que el tiempo entre el inicio de los primeros síntomas hasta la instauración de los síntomas más graves es de una semana y hasta el fallecimiento, de 2,8 semanas. En lo que respecta al tiempo medio entre el inicio de los síntomas hasta la recuperación, es de dos semanas cuando la enfermedad ha sido leve y de entre 3-6 semanas cuando ha sido grave ⁽¹¹⁾.

1.2 Las secuelas por la infección de SARS-CoV-2

Sin embargo, se ha observado que no todas las personas infectadas se recuperan tras la fase aguda (independientemente de la gravedad de esta). De hecho, se estima que entre el 10-30 % desarrollan una serie de síntomas persistentes e incapacitantes incluso un año después de superar la enfermedad ^(12,13). Este hecho pasó inicialmente desapercibido por la

Introducción

comunidad científica pero finalmente, el 9 de septiembre de 2020, la OMS publicó una actualización en la que se reconoce la existencia de efectos de larga duración tras una infección por SARS-CoV-2 ⁽⁸⁾. Posteriormente, otros organismos como el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y el *National Health Service* (NHS) profundizaron en el estudio de esta secuela derivada SARS-CoV-2 y su manejo.

En España el reconocimiento de esta afectación se produjo cuando el 15 de enero de 2021, el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España en el documento “información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19” ofrece un apartado específico sobre COVID persistente o *Long COVID* (CP/LC). Pese a la falta de consenso actual sobre la definición exacta de COVID persistente, existe un acuerdo general sobre el hecho de que esta patología afecta a diversos sistemas: inmunológico, respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, neuropsicológico y musculoesquelético, principalmente.

1.3. COVID persistente

1.3.1. Definición

El COVID persistente o *Long-COVID* (CP/LC) es una entidad nosológica para la que aún no existe una definición universalmente aceptada. Tampoco está clara su clasificación como enfermedad y/o síndrome ⁽⁸⁾.

Se han descrito tres tipos de COVID-19 en función de la evolución clínica de la infección ⁽⁸⁾:

- **COVID-19 agudo:** Abarca un conjunto de signos y síntomas de la COVID-19 que se pueden presentar en la persona afectada hasta 4 semanas desde el contagio.
- **Secuelas de la COVID-19 o síndrome post-COVID:** Se trata personas con antecedentes de afectación grave por la COVID-19 en su fase aguda que han requerido ingreso hospitalario o en unidades de críticos y que presentan síntomas derivados de secuelas posteriores al daño estructural de las diferentes complicaciones sufridas que pueden prolongarse entre 4 y 12 semanas ⁽¹⁴⁾.

Introducción

- **COVID Persistente o Long COVID (CP/LC):** se trata de un complejo sintomático multiorgánico que afecta a aquellas personas que han padecido la COVID-19 y que permanece con la sintomatología tras la fase aguda de la enfermedad, manteniéndose al menos 12 semanas.

Por un lado, la OMS estableció el diagnóstico de LC/CP cuando los síntomas persisten más allá de las 12 semanas desde el contagio ⁽⁸⁾. Por otro lado, el Instituto Nacional para la excelencia en salud y Atención del Reino Unido (NICE) ⁽¹⁵⁾ clasificó a las personas afectadas por COVID en COVID-19 aguda, COVID-19 sintomático en curso (4-12 semanas) y síndrome post-COVID-19 (persiste sintomatología por más de 12 semanas sin que esta pueda explicarse por otra causa, incluyendo en este grupo el CP/LC). Esta clasificación ha sido criticada por considerar el CP/LC como un tipo de post-COVID ⁽¹⁶⁾, ignorando la diferencia en el curso de los signos y síntomas entre estas dos entidades. Por un lado, en el caso de pacientes con síndrome post-COVID, existe un punto de inflexión en el que la clínica de la COVID ha desaparecido. No obstante, en los casos de pacientes con CP/LC no existe tal punto de inflexión, más allá de la fluctuación de los síntomas. Otra diferencia que encontramos entre el CP/LC y el síndrome

post-COVID, es que en el caso de las secuelas post-COVID-19, las personas suelen tener antecedentes de COVID-19 agudo grave y presentan síntomas derivados del daño estructural secundario a las complicaciones sufridas en la fase aguda ⁽⁵⁾.

Posteriormente a los criterios establecidos por el NICE ⁽¹⁷⁾ descrita en el apartado anterior, se propusieron criterios de diagnóstico para las secuelas de la fase post-aguda (PASC) de la infección por SARS-CoV-2 que pueden afectar al 20-60 % de los/as pacientes ^(18,19). El término “neuro-PASC” hace referencia a los criterios diagnósticos relacionados con secuelas neurológicas entre las que se incluyen alteraciones del sistema nervioso autónomo. Desde esta perspectiva, los síntomas neurológicos o el desarrollo de secuelas debido a la infección por el SARS-CoV-2 persisten más allá de las 4 semanas después del inicio de los síntomas agudos. El neuro-PASC subagudo corresponde a síntomas neurológicos y anomalías presentes de 4 a 12 semanas después de la fase aguda de la COVID-19. El neuro-PASC crónico se refiere a síntomas neurológicos y anomalías que persisten o están presentes más allá de las 12 semanas y que no son atribuibles a otros diagnósticos.

Introducción

Posteriormente, en la última comunicación de consenso publicada el 06 octubre de 2021 por la OMS publicó una definición clínica de casos de la condición post-COVID-19 alcanzada mediante consenso Delphi ⁽²⁰⁾. Según esta definición, la condición post-COVID-19 se presenta en personas con antecedentes de una infección (probable o confirmada) por el virus SARS-CoV-2, generalmente 3 meses después del inicio de la COVID-19, con síntomas que persisten durante al menos 2 meses y que no pueden ser explicados mediante un diagnóstico alternativo. En este contexto clínico los síntomas comunes incluyen, pero no se limitan a, fatiga, dificultad para respirar o disnea y disfunción cognitiva, y suelen afectar a las actividades de la vida diaria. Estos síntomas pueden ser de inicio nuevo después de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir desde el inicio de la enfermedad. También pueden fluctuar o reaparecer con el tiempo. En cuanto a los síntomas necesarios para el diagnóstico, no se ha establecido un número mínimo, pero, los síntomas descritos involucran a diferentes órganos y sistemas.

También se han definido algunos conceptos básicos que nos aproximan a la definición de CP/LC ⁽⁸⁾:

- Persistencia de síntomas más allá de las 12 semanas tras el contagio por SARS-CoV-2.
- Diagnóstico por PDIA en la fase aguda de la COVID-19 (cuando ésta ha estado accesible) o mediante el diagnóstico clínico.
- Presentación independiente de la gravedad de la fase aguda de la COVID-19; es decir, su sintomatología no es fruto de las secuelas de la enfermedad aguda.
- Inexistencia de período de curación de la fase aguda (permite descartar que se trata de síndrome post-COVID).
- Distribución en todas las edades (incluso población pediátrica), pero con predominio de la mediana edad.
- Presencia en ambos sexos (con predominio de mujeres).
- Frecuente fluctuación de los síntomas y/o curso clínico en forma de brotes.
- Inexistencia de explicación por una enfermedad subyacente alternativa.

Cabe destacar que se han descrito 3 fenotipos clínicos dentro del CP/LC permanente o persistente (sin cambios durante el seguimiento),

Introducción

recidivante/remitente (curso fluctuante y episódico, con intervalos de exacerbación y remisión de los síntomas) y con mejoría lentamente progresiva ⁽²¹⁾.

1.3.2 Epidemiología

La incidencia y prevalencia del CP/LC ha sido objeto de estudio en la última fase de la pandemia debido a la variable persistencia de los síntomas tras la infección por SARS-CoV-2, que ocurre tanto en personas con necesidad de hospitalización por un cuadro agudo grave de COVID-19, como en aquellas que han presentado una enfermedad leve, incluso asintomática ⁽²¹⁾.

Los estudios publicados revelan resultados variables sobre la prevalencia del CP/LP. En un estudio realizado en el Reino Unido, en el que se analizaron datos sobre 4182 casos de COVID-19 reportados por personas de manera prospectiva a través de una aplicación COVID, alrededor del 13,3 % mostraron síntomas pasadas las 3 semanas, persistiendo la sintomatología en una proporción menor durante meses después de la infección aguda (4,5 % de personas pasadas 8 semanas y 2,3 %, pasadas 12 semanas) ⁽²²⁾. Los resultados obtenidos en un estudio

observacional de cohortes realizado en Estados Unidos ⁽²³⁾, en el que se evaluaron a través de una encuesta telefónica a 488 pacientes dados de alta hospitalaria por COVID-19, arrojaron que, el 32,6 % de las personas notificaron síntomas persistentes a los 3 meses, existiendo un 18,9 % de sujetos con síntomas agravados o de nueva aparición, siendo la disnea (23 %) el más prevalente. El 38,5 % de las personas no había podido recuperar su actividad habitual y un 48,8 % refería estar emocionalmente afectado/a por su estado de salud. Otros estudios han revelado tasas de prevalencia todavía más elevadas. Es el caso de Italia ⁽²⁴⁾, donde de 143 personas dadas de alta del hospital por COVID-19, 84,7 % presentaron síntomas persistentes tras un seguimiento medio de 2 meses desde el inicio del cuadro, siendo los síntomas más frecuentes la fatiga (53,1 %), la disnea (43,4 %), el dolor articular (27,3 %) y el dolor torácico (21,7 %). En un estudio realizado en Francia ⁽²⁵⁾, el 66 % de los/as pacientes continuaron con síntomas a los 60 días de seguimiento. En otro estudio prospectivo de cohorte realizado en China (Wuhan) ⁽²⁶⁾, donde se evaluó a 1733 sujetos a los 6 meses del inicio de los síntomas de COVID-19, la mayoría (76 %) reportaron al menos un síntoma, siendo los más comunes la fatiga/debilidad

Introducción

muscular (63 %), las dificultades para dormir (26 %) y la ansiedad/depresión (23 %).

En este sentido, en España, cabe destacar dos trabajos. Por un lado, un estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo realizado en 4 centros andaluces ⁽²⁷⁾ en el que se analizó la prevalencia de síntomas en 962 personas que habían requerido hospitalización en la fase aguda, en el que se encontró que hasta el 63,9 % presentaba síntomas tras 6 meses de seguimiento, predominantemente a nivel respiratorio (42 %), sistémico (36,1 %), neurológico (20,8 %) y psicológico (12,2 %). Por otro lado, en un estudio de ámbito nacional realizado en Atención Primaria ⁽²⁸⁾, en el que se realizó una encuesta online a 2120 sujetos con antecedentes de COVID-19, se concluyó que el 5 % de las personas presentaba al menos un síntoma tras una media de 185 días tras la infección aguda.

Por todo lo descrito anteriormente, una de las líneas prioritarias de investigación actual es el desarrollo de herramientas que permitan predecir la probabilidad de desarrollar CP/LC.

Entre los factores de riesgo relacionados con el CP/LC se ha sugerido que experimentar más de 5 síntomas en los primeros 7 días de la

infección aumenta el riesgo de desarrollar síntomas persistentes ⁽¹⁷⁾, siendo la anosmia el más predictivo de ellos ⁽⁸⁾.

El desarrollo de LC/CP también se ha relacionado con:

- Menor nivel basal de anticuerpos de subclase IgG ⁽²⁹⁾.
- Presencia de anosmia y diarrea durante la COVID-19 aguda ⁽²⁹⁾.
- Sexo femenino ⁽³⁰⁾.
- Mayor número de síntomas al inicio del cuadro ⁽³⁰⁾.
- Ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos ⁽³⁰⁾.

En resumen, debido a la falta de estudios más rigurosos, se estima que alrededor de un 10-20 % de las personas infectados con SARS-CoV-2 presentará CP/LP. No obstante, cabe destacar que esta prevalencia es variable, debido a las diferencias en la metodología utilizada y en las poblaciones analizadas, especialmente entre estudios que incluyen pacientes hospitalizados/as y ambulatorios/as. Además, en muchos casos no se discrimina entre la verdadera persistencia de síntomas y las secuelas de la enfermedad aguda grave ⁽⁸⁾.

1.3.3. Fisiopatología del COVID persistente

El sistema nervioso autónomo (SNA) inerva a todos los órganos del cuerpo y es el encargado de mantener la homeostasis biológica en reposo y en respuesta al estrés a través de una compleja red de neuronas centrales y periféricas que trabajan de manera automática ^(14,31,32). La desaferenciación de los centros autonómicos centrales puede alterar el grado o el tiempo de respuesta de los efectores autonómicos periféricos, produciendo una variedad de fenómenos fisiológicos que van desde la hiperfunción hasta la hipofunción o la pérdida de función ⁽¹⁴⁾. Por todo ello, la disautonomía se ha definido como una condición en la que cambios en el funcionamiento de uno o más componentes del sistema nervioso autónomo tienen un impacto negativo en la salud ⁽³¹⁾.

El SNA ha demostrado tener un papel clave en la adaptación de la respuesta cardíaca al ejercicio físico, ya que es el encargado de establecer un equilibrio entre la actividad simpática y parasimpática. Por un lado, en el inicio del ejercicio, se produce una reducción de la actividad parasimpática acompañada de un aumento de la actividad simpática ⁽³³⁾. Por otro lado, al finalizar el esfuerzo, se observa una disminución de la actividad simpática junto con un aumento de la actividad parasimpática ⁽³⁴⁾.

Una alteración en la regulación de este equilibrio simpático-vagal podría ser un signo indicativo de disfunción del balance simpático-vagal, también conocido como disfunción autonómica o disautonomía.

Pese a que actualmente no se dispone de técnicas específicas para el diagnóstico de la disautonomía, los parámetros relacionados con la variabilidad de la FC y los cambios en la presión arterial en sedestación y bipedestación parecen ser un elemento clave en la detección de disautonomía en pacientes con COVID-19 ⁽³⁵⁾.

En este sentido, la recuperación de la RFC1 tras el ejercicio físico ha demostrado ser un excelente subrogado de la función autonómica cardíaca ⁽³⁴⁾ y un predictor independiente de mortalidad por todas las causas así como de riesgo de eventos cardiovasculares en población con enfermedad cardiovascular establecida y en población general ^(33,36,37). La RFC1 se define como la diferencia entre la frecuencia cardíaca en el pico del esfuerzo (FCp) y la frecuencia cardíaca tras el primer minuto de finalizarlo (FC1min)^(34,36–39).

Durante el ejercicio, la FC aumenta debido a un efecto combinado de la activación simpática y la deprivación vagal. Estos cambios autonómicos están mediados tanto por el ergorreflejo como por

Introducción

mecanismos autonómicos. En contraposición, al finalizar el ejercicio, la FC disminuye rápidamente ⁽³⁴⁾. Esta recuperación rápida, parece ser un mecanismo importante para evitar un trabajo cardíaco excesivo tras el ejercicio. Aunque los mecanismos nerviosos autonómicos de la rápida recuperación de la FC no se conocen completamente, la evidencia actual sugiere que, la alteración en esta rápida recuperación de la FC podría relacionarse con una reactivación vagal deteriorada, disfunción autonómica o disautonomía después del ejercicio ⁽³⁴⁾.

En un estudio de cohortes ⁽³²⁾ en el que se incluyeron a 205 personas con infección confirmada o probable de COVID-19 que cumplieran con criterios de elegibilidad específicos (hospitalización, limitación de las actividades de la vida diaria más allá de las 12 semanas, desaturación ≤ 95 % en una prueba de escalón de Harvard, o dolor en el pecho con cambios electrocardiográficos durante la enfermedad aguda), se demostró una alta prevalencia (25 %) de disautonomía post-COVID. La disautonomía se definió como una frecuencia cardíaca en reposo (FC) >75 lpm, un aumento de la FC con el ejercicio <89 lpm y una recuperación de la FC <25 lpm 1 minuto después del ejercicio y se asoció con limitaciones funcionales

objetivas (reducción de la tasa de trabajo y consumo máximo de oxígeno, y una pendiente VE/VCO_2 más pronunciada).

El ergorreflejo (**figura 1**), es un reflejo cardiorrespiratorio activado por el ejercicio que vincula la ventilación y la función cardiovascular con la intensidad del ejercicio. La existencia de un reflejo desencadenado por la actividad muscular fue propuesta por Alam y Smirk en 1937 ⁽⁴⁰⁾. El ergorreflejo está constituido por la combinación de dos componentes: el mecanorreflejo y el metaborreflejo.

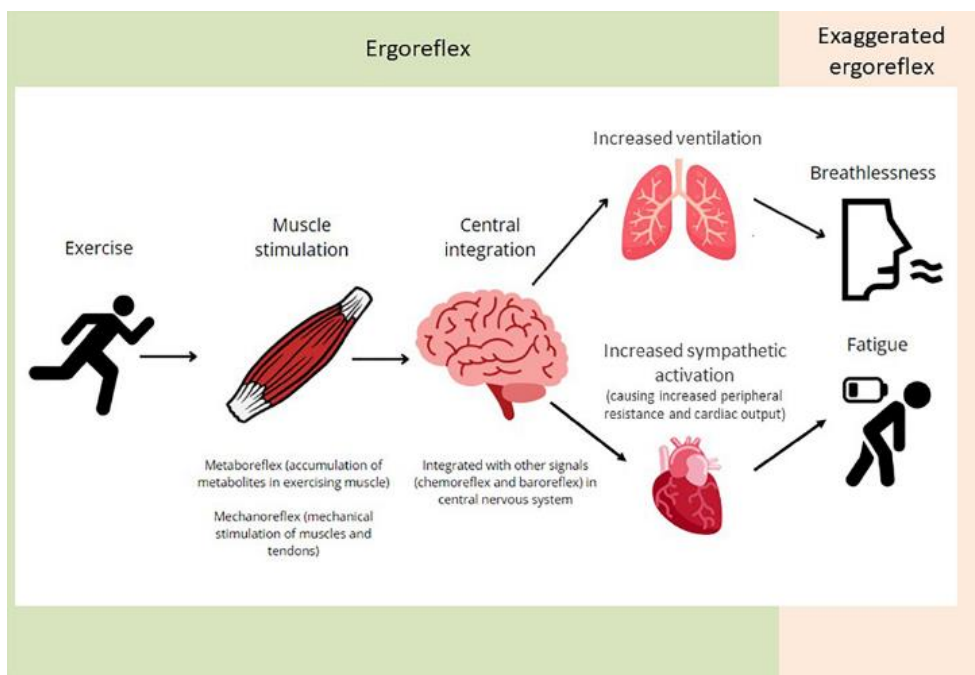
Por un lado, el mecanorreflejo se activa al inicio del ejercicio debido al estiramiento mecánico de músculos y tendones. Los estímulos aferentes son transmitidos rápidamente a través de fibras delgadas mielinizadas del grupo III en el espacio intersticial muscular. Por otro lado, el metaborreflejo se activa por la acumulación de metabolitos en el músculo en ejercicio, como lactato, hidrógeno, iones de potasio, prostaglandinas y bradicinina. Estos metabolitos son percibidos por receptores en el espacio intersticial muscular, como los canales iónicos detectores de ácido, receptores de cannabinoides y receptores μ -opioides. Los estímulos aferentes son transmitidos a través de fibras pequeñas no mielinizadas del grupo IV con un período de latencia. Ambos componentes se integran con

Introducción

otras señales periféricas y centrales, como el quimiorreflejo y el barorreflejo, en el sistema nervioso central. La respuesta efectora del reflejo resulta en un aumento de la ventilación y la activación simpática, generando un aumento en la resistencia periférica y el gasto cardíaco, lo que a su vez mantiene la presión arterial sistémica ^(41,42).

En condiciones fisiológicas, el músculo diafragmático desempeña un papel como regulador hemodinámico, influyendo mediante diversos mecanismos, incluido el control autonómico cardiovascular. La atrofia o afectación de este músculo podría provocar una alteración en la regulación del SNA y la respuesta cardíaca durante el ejercicio ⁽⁴³⁾.

Figura 1. Mecanismo fisiopatológico detrás de la disnea y fatiga en pacientes con CP/LC: el ergorreflejo



Mecanismo del ergorreflejo: el músculo esquelético estimula los receptores metabólicos y mecánicos. La integración de las señales contribuye a la respuesta ventilatoria y cardiovascular al ejercicio. El ergorreflejo exagerado (p.e. en pacientes con insuficiencia cardíaca) conduce a una sobrerrespuesta relativa al esfuerzo realizado produciendo una sensación de fatiga y falta de aliento.

Fuente: extraída de Sze et al. ⁽⁴²⁾

Algunos estudios recientes ^(38,39) han identificado una elevada prevalencia de disfunción autonómica en el CP/LC, sugiriéndola como un posible mecanismo fisiopatológico.

Introducción

Pese a que la relación precisa entre disautonomía y CP/LC sigue siendo desconocida, la evidencia científica actual apunta que, de manera similar a la fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC), la disnea y la fatiga podrían estar relacionadas con alteraciones en el músculo esquelético y exacerbación del ergorreflejo ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. La pérdida y disfunción del músculo resulta en sarcopenia y caquexia, signos que se han asociado con un mal pronóstico ⁽⁴⁶⁾. El empeoramiento de la capacidad funcional se relaciona con una alteración de la fisiopatología muscular producida por varios mecanismos: liberación de citoquinas proinflamatorias, disfunción mitocondrial e inactividad física por menor tolerancia al ejercicio. Además, se ha observado resistencia a hormonas pro-anabólicas como la insulina. Por un lado, la alteración de la musculatura esquelética aumenta la sensibilidad del ergorreflejo, lo que se traduce en falta de aire o disnea y de la fatiga durante el esfuerzo debido al aumento de la respuesta ventilatoria ante el ejercicio. Por otro lado, la activación crónica del sistema nervioso simpático (SNS) produce vasoconstricción periférica lo que genera un círculo vicioso de disfunción muscular de manera progresiva ⁽⁴⁷⁾.

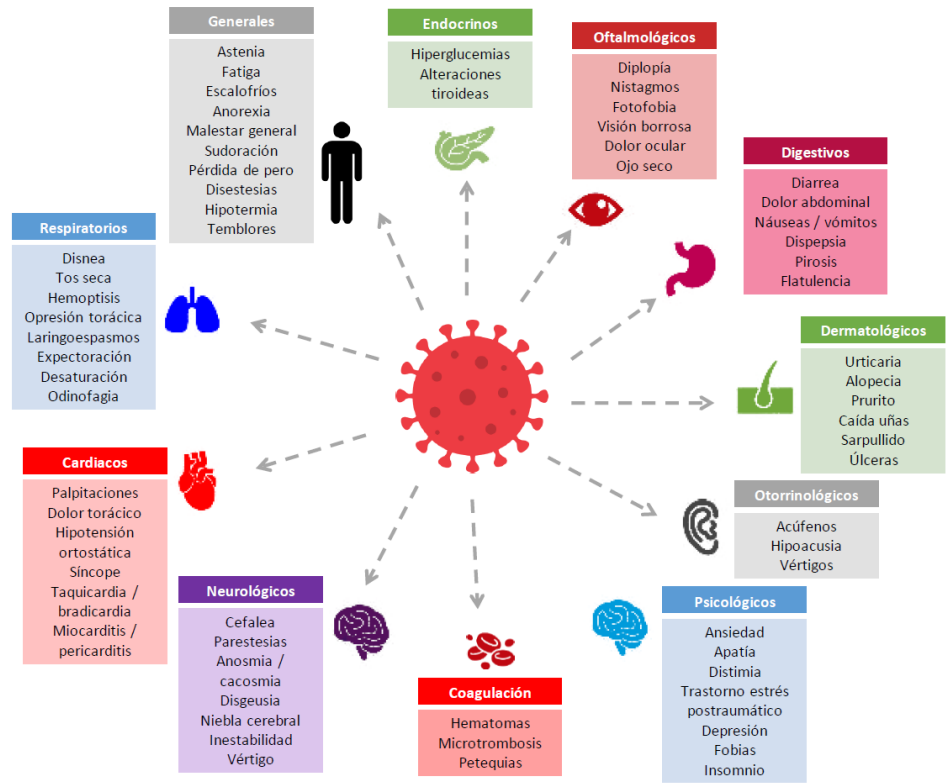
Por todo lo expuesto anteriormente, una hipótesis unificadora para explicar la persistencia de disnea y fatiga tanto en pacientes con ICC como

en pacientes con CP/LC es que la alteración del músculo esquelético (sarcopenia y/o caquexia) después de la infección aguda o como consecuencia de una respuesta hiperinflamatoria e hipercatabólica produce la activación excesiva del ergorreflejo, la cual es la responsable de las sensaciones de disnea y fatiga ⁽⁴²⁾.

1.3.4. Clínica

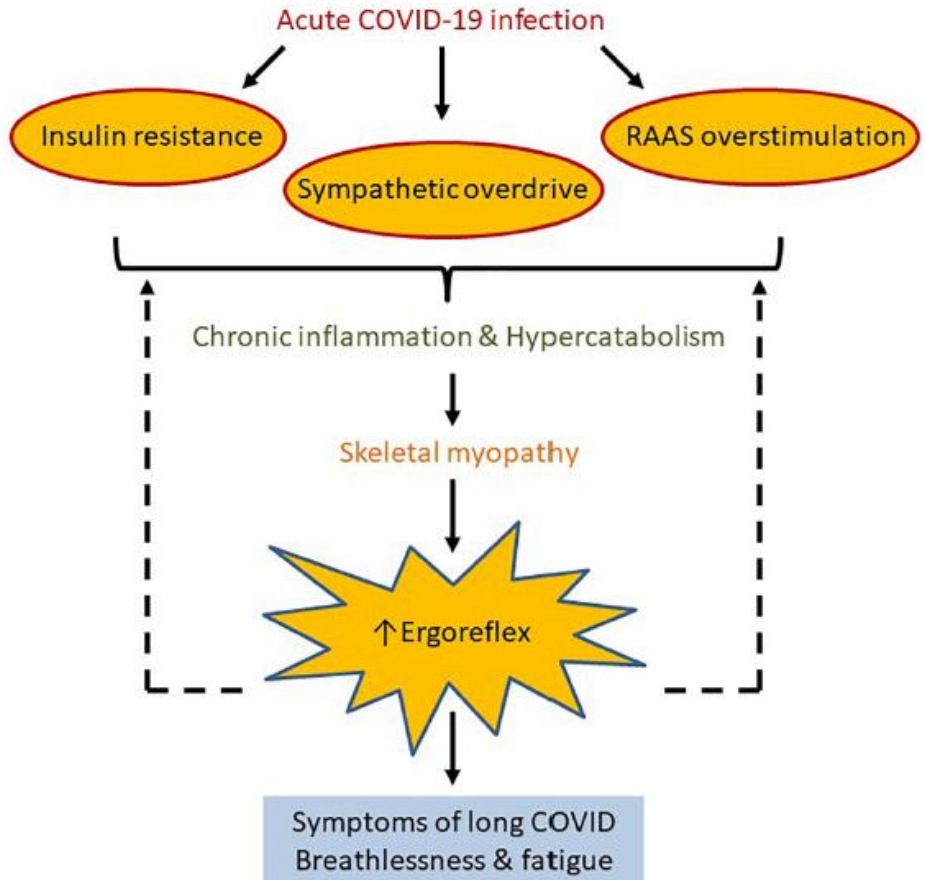
Los estudios más recientes sugieren que el CP/LC está emergiendo como un síndrome prevalente con una presentación clínica muy heterogénea, ya que se han descrito más de 200 signos y síntomas asociados que afectan a diferentes órganos y sistemas **(figura 2)** ⁽⁴⁸⁾. Las secuelas más frecuentes derivadas de la infección por SARS-CoV-2 incluyen una amplia variedad de manifestaciones clínicas tanto pulmonares como extrapulmonares, que pueden producir una discapacidad temporal o permanente.

Figura 2. Heterogeneidad de la sintomatología del COVID-19 persistente



Fuente: adaptada de López-Sampalo *et al.* ⁽²¹⁾

La fatiga (53 %) y la disnea (43 %) se han descrito como los síntomas más frecuentes del CP/LC ⁽²¹⁾. Ambas, se consideran manifestaciones de origen multifactorial y se han descrito como una de las principales manifestaciones clínicas de disautonomía e hiperactivación del ergorreflejo en pacientes con COVID-19 ⁽⁴⁹⁾.

Figura 3. Hiperestimulación del ergorreflejo y síntomas de COVID persistente

La sobreestimulación del ergorreflejo se postula como un posible mecanismo fisiopatológico del CP/LC. La infección aguda por COVID-19 predispone a la resistencia a la insulina y a la sobreestimulación del sistema simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo cual podría conducir a la inflamación crónica y al hipermetabolismo. Esto, a su vez, puede provocar una reducción en la masa y función musculares, lo que aumenta la sensibilidad del ergorreflejo y, posiblemente, explica los síntomas del CP/CL, como la disnea y la fatiga. En la imagen, las flechas sólidas representan relaciones conocidas y, las punteadas, relaciones hipotéticas.

Fuente: extraída de Sze et al.⁽⁴²⁾,

Introducción

El papel del diafragma en la función cardiovascular resulta clave en la modulación hemodinámica al actuar como bomba respiratoria. Este músculo inspiratorio aumenta el retorno venoso y linfático sistémico, regula la poscarga del ventrículo izquierdo (VI), modula la presión pericárdica, regula la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y modula la sensibilidad del barorreceptor arterial ⁽⁴³⁾. El diafragma modula la VFC a través de su efecto en la respiración y los cambios hemodinámicos producidos durante los movimientos respiratorios (inspiración y espiración). Las fluctuaciones en la presión arterial influyen en el ergorreflejo (por estimulación de barorreflejo) actuando de manera directa sobre la VFC. Se ha demostrado que tanto en personas sanas como en personas con enfermedad cardíaca isquémica y diabetes, la respiración diafragmática mejora de manera significativa la VFC ⁽⁴³⁾.

Del mismo modo que sucede en pacientes con ICC, en el CP/LC se presentan cambios estructurales y fisiológico del diafragma que resultan en disfunción mecánica del mismo. El diafragma desempeña un papel importante en la mediación de diferentes reflejos como el ergorreflejo, que disparan respuestas hemodinámicas y respiratorias en cadena durante el

ejercicio. Esta alteración resulta en trastornos en la hemodinámica relacionada con el ejercicio ⁽⁴³⁾.

1.4 Repercusiones a nivel de Salud pública

La amplia expansión de la COVID-19 y de sus subvariantes emergentes pone de manifiesto la necesidad de adoptar medidas que, además de contener la propagación del virus, también contribuyan a mejorar el manejo de los pacientes infectados en la fase aguda y prevenir o reducir las secuelas a largo plazo de la infección.

En concreto, el LC/CP tiene un impacto negativo en la calidad de vida de las personas afectadas, que perciben un empeoramiento de la salud y de la capacidad funcional. Una de las principales características del CP/LC es la discapacidad propia del proceso, que afecta a actividades habituales como disfrutar del ocio con otras personas (74,7 %), atender obligaciones familiares (70,1 %), desarrollar la actividad laboral (72,6 %), llevar a cabo las actividades domésticas (67 %) y realizar el aseo personal (30,4 %) ^(8,50).

Introducción

Pese a que el número de personas con CP/LC sigue siendo incierto, informes recientes indican que aproximadamente el 20-60 % de las personas con COVID-19 experimentan síntomas persistentes. Teniendo en cuenta que los síntomas disautonómicos ocurren en el 2,5 % de las personas con CP/LC ^(51,52), se podría sugerir que millones de personas experimentan disautonomía relacionada con CP/LC en todo el mundo.

Este impacto individual y socioeconómico, podría reducirse de manera significativa con un adecuado diagnóstico y abordaje terapéutico de la disfunción autonómica subyacente. Esto permitiría un tratamiento temprano disminuyendo la morbilidad y mortalidad asociadas.

1.5 Abordaje terapéutico actual: papel de la fisioterapia

Como ya se ha descrito previamente, los signos y síntomas del CP/LC son heterogéneos (al igual que ocurre en el cuadro agudo) y pueden manifestarse de manera continua, fluctuante o cambiante, siendo los síntomas más prevalentes la fatiga y la disnea ⁽⁸⁾.

Se han publicado diferentes guías de práctica clínica con recomendaciones sobre el seguimiento a largo plazo de estos/as pacientes

a nivel nacional ^(8,53,54) e internacional ⁽¹⁵⁾. Todas ellas coinciden en que el abordaje debe ser multidisciplinar para poder monitorizar la evolución de los/as pacientes de la manera más optima ofreciendo el mejor manejo posible.

Se ha observado que, en general, existe una tendencia a la mejoría espontánea de los síntomas persistentes del CP/LC, aunque se desconoce el porcentaje de personas que mejoran y el tiempo necesario para hacerlo. Algunos estudios prospectivos ⁽⁸⁾ arrojan indicios de que la vacunación contra la COVID-19 en pacientes con CP/LC se relaciona con una mejora significativa de los síntomas persistentes, aunque se necesita más investigación para confirmar esta teoría.

Actualmente no se dispone de ningún tratamiento específico para la CP/LC, por lo que el abordaje terapéutico se basa en tratamientos sintomáticos ya sean farmacológicos (analgésicos, antiinflamatorios, broncodilatadores, antitusígenos, antieméticos, antidepresivos, ansiolíticos, etc.) como no farmacológicos (suplementos nutricionales, vitamina B12, vitamina D, omega-3), apoyo psicológico y rehabilitación (terapia ocupacional, fisioterapia) ⁽⁵⁵⁾.

Introducción

Concretamente, en el ámbito de la fisioterapia, la prescripción de ejercicio físico ha demostrado su papel clave en la recuperación de la capacidad funcional (mejora de la función miocárdica, efecto antiarritmogénico, fortalecimiento de la musculatura respiratoria, aumento de la masa muscular, entre otros) ⁽⁸⁾.

En el caso del CP/LC, el entrenamiento físico, preserva la masa y función muscular, y reduce la activación del ergorreflejo. Por lo tanto, se considera que tiene un papel clave en la mejora de los síntomas asociados a esta patología. Especialmente la fatiga y la disnea, que, como se ha señalado anteriormente, son considerados los síntomas más frecuentes del CP/LC ⁽⁴²⁾.

El ejercicio aeróbico, el de resistencia y los respiratorios, se han empleado para mejorar y/o restablecer el control autonómico cardiovascular ^(56–58).

Según la literatura, los métodos convencionales como el ejercicio aeróbico y de resistencia a intensidades bajas, producen adaptaciones beneficiosas en la VFC y la variabilidad de la presión sanguínea (VPS). Estas resultan del aumento en la modulación parasimpática cardíaca y la disminución en la modulación simpática en reposo después del

entrenamiento ^(58,59), lo que a su vez reduce el riesgo de eventos cardiovasculares.

La evidencia actual constata que los programas supervisados de entrenamiento físico ^(60,61) y los programas no supervisados ⁽⁶²⁾ tienen efectos beneficiosos en el tratamiento de personas con CP/LC. Sin embargo, la viabilidad y utilidad clínica de los programas domiciliarios sobre la capacidad funcional máxima en personas con CP/LC son limitadas, especialmente en aquellos/as pacientes que presentan más clínica asociada.

En lo que respecta a los ejercicios respiratorios basados en el entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI), han surgido como otra alternativa terapéutica complementaria que ha demostrado beneficios en las respuestas autonómicas cardiovasculares, ya que los cambios en los patrones respiratorios influyen en este sistema ⁽⁶³⁾.

Los ejercicios respiratorios sin resistencia han demostrado que pueden mejorar la función del diafragma y, por consiguiente, producir cambios en el control autonómico cardiovascular. No obstante, recientes estudios han revelado que el EMI con resistencia produce mejores resultados en la modulación autonómica cardíaca, poniendo de manifiesto

Introducción

que la resistencia podría ser clave para potenciar los efectos del EMI sobre el control autonómico ^(57,64).

Este incremento en la función muscular respiratoria después del EMI se ha observado en diferentes poblaciones: atletas y no atletas ^(65,66), pacientes con ICC ^(67,68) y pacientes sometidos/as a cirugía cardíaca ⁽⁶⁹⁾. Además, se relaciona con la mejora del umbral de activación del metaborreflejo, el aumento de la capacidad funcional y el rendimiento físico, lo que favorece una disminución de la activación simpática cardíaca en reposo y se traduce en una mejor adaptación al esfuerzo físico, mejorando la fatiga y la disnea ⁽⁴⁵⁾.

Por todo lo expuesto anteriormente, un programa de entrenamiento domiciliario de la musculatura inspiratoria, podría ser una alternativa costo-efectiva y costo-beneficio en el manejo de pacientes con CP/LC. En primer lugar, porque permite una intervención temprana en aquellos/as pacientes que no pueden realizar ejercicios dinámicos (primeras etapas de la rehabilitación). En segundo lugar, porque evita la sobrecarga asistencial de las infraestructuras sanitarias.

2. HIPÓTESIS

Hipótesis

Hipótesis

Teniendo en cuenta la bibliografía previa acerca de los efectos beneficiosos del entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI) para contrarrestar la hiperactivación del ergorreflejo y el desbalance autonómico que se observa en los pacientes con COVID persistente/*Long COVID* (CP/LC), hipotetizamos que el EMI en pacientes con CP/LC podría mejorar la capacidad funcional máxima y la calidad de vida de estos/as pacientes, así como otros parámetros subrogados de disfunción autonómica tales como la respuesta cronotrópica y la recuperación de la frecuencia cardíaca en el primer minuto (RFC1).

Hipótesis

3. OBJETIVOS

Objetivos

Objetivos

El **objetivo principal** del estudio es la evaluación del efecto de un programa domiciliario de EMI durante 12 semanas en pacientes con CP/LC sobre la capacidad funcional máxima medida mediante el consumo pico de oxígeno (VO_{2pico}) obtenido en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima.

Los **objetivos secundarios** fueron evaluar el efecto de un programa domiciliario de EMI durante 12 semanas en pacientes con CP/LC sobre:

- Cambios en la puntuación en el cuestionario de calidad de vida EuroQol Five-Dimensional Questionnaire, Three-Level Version (EQ-5D-3L).
- Cambios en la respuesta cronotrópica durante el ejercicio máximo, estimada mediante el índice cronotrópico (IC)= [frecuencia cardiaca (FC) en el máximo esfuerzo- FC en reposo]/[220-edad-FC en reposo].
- Cambios en la eficiencia ventilatoria, estimada mediante la pendiente de la relación volumen espirado/eliminación de CO_2 durante toda la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (VE/VCO_2).

Objetivos

- Cambios en la recuperación de la frecuencia cardiaca en el primer minuto, estimada mediante RFC1.
- Efectos de la frecuencia cardiaca basal sobre la capacidad de respuesta (estimada como cambios en VO_2pico).
- Efectos de la RFC1 sobre la capacidad de respuesta (estimada como cambios en VO_2pico).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Este estudio se diseñó como un ensayo clínico prospectivo, controlado, aleatorizado con dos grupos y una ratio de asignación de 1:1. Se desarrolló en el HCUV desde marzo hasta agosto de 2022. El protocolo fue aprobado en junio de 2021 por el Comité Ético de dicho hospital, de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki⁽⁷⁰⁾ y la Conferencia Internacional sobre la Armonización de Buena Práctica Clínica⁽⁷¹⁾ (**anexo 1**). Además, recibió financiación de la beca SEC 2021 de la Sociedad Española de Cardiología: Investigación Clínica en Cardiología.

El registro del estudio en *ClinicalTrial* como InsCOVID trial (NCT05279430), fue en marzo de 2022 publicándose el diseño del mismo⁽⁷²⁾ en junio de 2022, previamente a la finalización del mismo (**anexo 2**). El diseño del estudio se presentó de acuerdo con la guía *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)^(73,74)

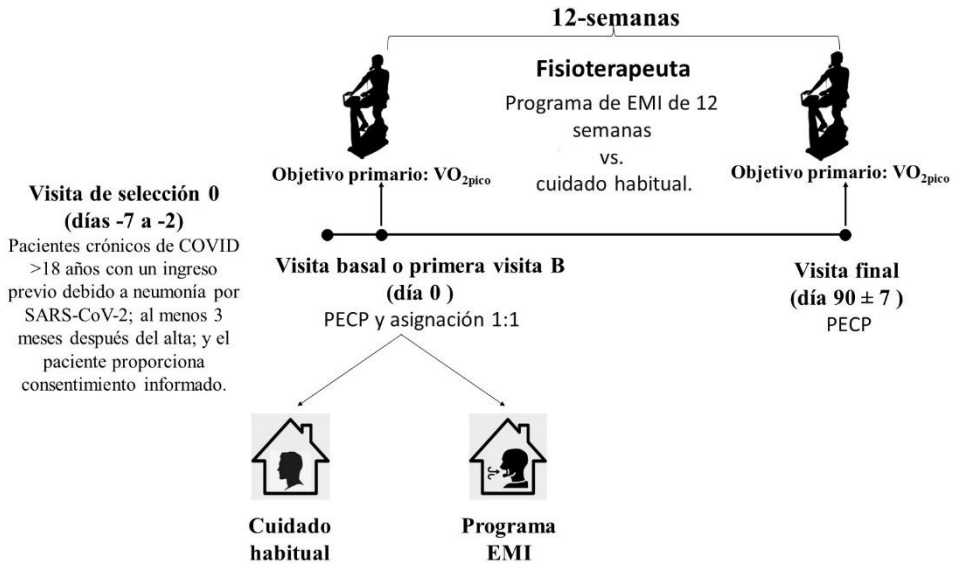
El estudio incluyó a pacientes con síntomas persistentes durante más de 3 meses después de haber sido hospitalizados/as por una neumonía causada por el virus SARS-CoV-2. Estos/as pacientes fueron asignados/as

Material y métodos

aleatoriamente a dos grupos. Uno de los grupos siguió un programa domiciliario de ejercicios de entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI) durante 12 semanas, mientras que el otro recibió el manejo clínico habitual (MCH). Se recopilaron datos sociodemográficos, ecocardiográficos y de laboratorio en la visita inicial, así como las variables correspondientes al objetivo primario y los objetivos secundarios. Estas mismas variables se volvieron a medir después de la intervención, a las 12 semanas. Se realizó un seguimiento clínico de todos/as los/as pacientes durante 3 meses.

Antes de su inclusión, todos/as los/as participantes fueron informados/as por los/as investigadores/as sobre los objetivos y procedimientos del estudio, teniendo la oportunidad de realizar cualquier consulta sobre las dudas que tuvieran. Posteriormente, se obtuvo el consentimiento informado de todos/as los/as participantes. La participación en el estudio fue totalmente voluntaria. Además, este protocolo se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para Ensayos Clínicos ^(73–75).

Figura 4. Diseño del estudio



EMI (*Entrenamiento de la musculatura inspiratoria*), PECP (*Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar*)

Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁷²⁾

4.2 Grupo de estudio

Entre octubre de 2021 y marzo de 2022 se diseñó la base de datos y se realizó la preselección de pacientes que, *a priori*, cumplieran con los criterios de inclusión. Los/as candidatos/as fueron seleccionados/as de entre los/as pacientes con seguimiento en consultas externas de neumología del HCUV.

Material y métodos

A continuación, se describen los criterios de inclusión y exclusión que debían cumplir las personas candidatas.

Criterios de inclusión

Los/as pacientes seleccionados/as debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes sintomáticos mayores de 18 años con un ingreso previo debido a una neumonía por SARS-CoV-2.
- Al menos 3 meses después del alta hospitalaria por neumonía por SARS-CoV-2.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Los/as pacientes de este estudio no debían cumplir ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Incapacidad para realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar basal máxima.
- Cualquier alteración estructural cardíaca significativa: enfermedad valvular cardíaca, alteraciones de la contractilidad y/o disfunción diastólica estimada por ecocardiografía bidimensional.

- Enfermedad cardíaca isquémica previa, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o miocarditis.
- Angina de esfuerzo o signos de isquemia durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.
- Enfermedad pulmonar primaria significativa, incluida una historia de hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar tromboembólica crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Tratamiento con fármacos cronotrópicos negativos: digoxina, calcioantagonistas, β -bloqueantes y/o ivabradina.
- Enfermedad renal crónica con una tasa de filtración glomerular <60 mL/min/1,73 m².
- Pacientes con marcapasos o antecedentes de fibrilación auricular.
- Enfermedad autoinmune, inflamatoria o neoplásica activa.
- Anemia según los criterios de la OMS ($<12,0$ g/dL en mujeres y $<13,0$ g/dL en hombres) ⁽⁷⁶⁾.
- Embarazo.

4.3 Protocolo de actuación

En primer lugar, se comprobó que los/as pacientes seleccionados/as para participar en este estudio cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Después de la firma del consentimiento informado y tras terminar la evaluación basal, los/as pacientes fueron asignados/as de forma aleatoria a recibir un programa de 12 semanas de EMI en el domicilio o MCH. Esta asignación se realizó en una proporción de 1:1, empleando una secuencia de aleatorización informática.

No fue posible realizar el enmascaramiento de la población incluida en el estudio ni tampoco del fisioterapeuta que realizaba la intervención debido a la naturaleza de la intervención (EMI). No obstante, a los/as investigadores/as encargados/as de evaluar el objetivo primario y los objetivos secundarios del estudio (dos neumólogos/as, tres cardiólogos/as y una enfermera) sí se les ocultó el grupo al que había sido asignado cada paciente.

4.3.1 Valoración clínica inicial

En la visita de selección o visita 0, se comprobó que los/as candidatos/as preseleccionados/as cumplieran con todos los criterios de

inclusión y ninguno de exclusión. Además, se informó a dichos participantes del protocolo del estudio y, aquellas personas interesadas en participar firmaron el consentimiento informado.

Posteriormente, en la visita basal o primera visita B, se llevó a cabo la revisión de la historia médica de cada participante, se registraron los datos sociodemográficos y se realizó un examen médico completo que incluyó exploración física, exploración antropométrica y otras pruebas complementarias. Se registraron los siguientes datos:

- **Datos sociodemográficos:** se registraron el sexo, la edad y el consumo de tabaco (no fumador, exfumador y fumador activo).
- **Historia médica:** se recogieron la fecha de hospitalización por neumonía producida por SARS-CoV-2 (que era criterio de inclusión), la duración del ingreso medida en días y la existencia de comorbilidades como la hipertensión arterial (HTA). Se comprobó que entre los antecedentes médicos no constaba ninguna entidad nosológica que fuese criterio de exclusión del estudio. Además, se revisó el tratamiento farmacológico recibido durante el ingreso (esteroides, remdesivir, tocilizumab, antibioterapia), así como otras terapias requeridas durante el mismo (oxigenoterapia y/o

Material y métodos

intubación). También se revisó el tratamiento farmacológico habitual de los/as pacientes incluidos/as para corroborar que no existía pauta de tratamiento con digitálicos, calcioantagonistas, β -bloqueantes o ivabradina (ya que también se definieron como criterios de exclusión del estudio). La revisión de la historia médica se realizó por los/as cardiólogos/as pertenecientes al proyecto de investigación.

- **Exploración física:** el equipo médico realizó la auscultación cardiopulmonar y la valoración clínica de los/as pacientes. La enfermera del estudio se encargó de medir y anotar datos de antropometría (peso y talla) y constantes clínicas tales como peso, la presión arterial (PA) y la FC.
- **Exploraciones complementarias:** electrocardiograma (ECG), ecocardiografía transtorácica bidimensional, prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP), evaluación de la calidad de vida mediante el instrumento EQ-5D-3L (Cuestionario EuroQol de Cinco Dimensiones, Versión de Tres Niveles), pruebas de función pulmonar y extracción de muestras de sangre.

Finalmente, si el/la paciente cumplía con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (incluido una PECP válida sin signos de isquemia), era asignado al azar en una proporción de 1:1 a una de las siguientes intervenciones: (1) un programa de EMI de 12 semanas en el hogar o (2) manejo clínico habitual (MCH).

4.3.2 Variables a estudio

El equipo responsable de llevar a cabo las exploraciones se compuso de dos cardiólogos/as y una enfermera, siguiendo un calendario de pruebas y de visitas programadas (**tabla 1**)

4.3.2.1 Prueba de función pulmonar (Visita selección)

Se llevaron a cabo evaluaciones de la función pulmonar, que incluyeron mediciones de la capacidad vital forzada, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de exhalación y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Cada participante se sometió a una única evaluación durante la visita de selección.

Material y métodos

4.3.2.2 Electrocardiograma (Visita basal)

Se realizó un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en la visita basal por parte de la enfermera cualificada que posteriormente fue evaluado por el equipo de cardiología para descartar patología cardíaca. Los parámetros valorados fueron los siguientes: el ritmo, el eje, la frecuencia y la duración del intervalo PR, QRS y QT.

4.3.2.3 Ecocardiografía transtorácica bidimensional (Visita basal)

Con la finalidad de descartar la presencia de patología cardíaca estructural, se realizó un estudio ecocardiográfico mediante el uso de ecocardiografía 2D (iE33, Philips) estando el/la paciente en reposo. La medición de los parámetros se hizo según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Ecocardiografía⁽⁷⁷⁾. Los parámetros valorados fueron los siguientes: a) diámetros, volúmenes y función sistólica del ventrículo izquierdo; b) parámetros de función diastólica (E/e' septal, lateral y media); c); volumen auricular izquierdo indexado.

4.3.2.4 Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (visita basal y final)

Para evaluar la capacidad funcional máxima todos los/as candidatos/as fueron sometidos a una PECP en la visita basal y, si finalmente, el/la paciente era incluido/a en el estudio, se repitió la prueba al finalizar el mismo, es decir a las 12 semanas.

Se realizó una PECP incremental y limitada por síntomas usando un cicloergómetro (Vyntux, Jaeger) con un protocolo de aumento de carga en rampa. Se inició la prueba con una carga de trabajo de 10 W, aumentándose 1 W cada 6 segundos (10 W en 1 minuto). Los/as candidatos/as permanecían monitorizados/as durante la prueba mediante un ECG de 12 derivaciones y toma de presión arterial cada 2 minutos. Los datos de intercambio gaseoso y las variables cardiopulmonares se promediaban cada 10 segundos.

Los principales parámetros que se determinaron fueron los siguientes:

- La capacidad funcional máxima definida como el punto en el que el/la paciente dejó de pedalear debido a la aparición de síntomas y la ratio de intercambio respiratorio (RER) $\geq 1,05$.

Material y métodos

- El consumo máximo de oxígeno ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) descrito como el valor más alto del promedio de 30 segundos del consumo de oxígeno (VO_2). Una vez obtenido el $\text{VO}_{2\text{pico}}$, se calculó el porcentaje de $\text{VO}_{2\text{pico}}$ predicho ($\text{pp-VO}_{2\text{pico}}$), definido como el porcentaje de $\text{VO}_{2\text{pico}}$ predicho ajustado por sexo, edad, protocolo de ejercicio, peso y altura según la ecuación de predicción estándar de Wasserman/Hansen ⁽⁷⁸⁾.
- El umbral anaeróbico o ventilatorio definido como el punto en el que el cociente ventilatorio para el oxígeno (VE/VO_2) es menor, seguido de un aumento progresivo.
- La eficiencia ventilatoria determinada a través de la relación lineal entre la ventilación minuto (VE) y la producción de dióxido de carbono (VCO_2) en todo el curso del ejercicio (pendiente VE/VCO_2). Se consideró normal si la pendiente VE/VCO_2 era <30 , Además, se analizó la pendiente de eficiencia de la captación de oxígeno.
- La respuesta cronotrópica evaluada mediante la fórmula del índice cronotrópico (índice cronotrópico, $\text{IxC} = [(\text{FC pico de ejercicio} - \text{FC reposo})] / [(220 - \text{edad} - \text{FC reposo})]$). La incompetencia

cronotrópica o respuesta atenuada de la FC, fue definida como un índice cronotrópico $< 0,8$ durante la PECP máxima.

4.3.2.5 Evaluación de la calidad de vida (visita basal y visita final)

Se utilizó el cuestionario EQ-5D-3L (EuroQol de Cinco Dimensiones, Versión de Tres Niveles) para evaluar el impacto de la intervención en la calidad de vida de las personas incluidas en el estudio.

El EQ-5D-3L ⁽⁷⁹⁾ es una versión específica del cuestionario EuroQol-5D (EQ-5D) que consta de cinco dimensiones de salud (movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar, ansiedad/depresión) que pueden ser evaluadas con tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas graves). Además de estas dimensiones, el EQ-5D-3L también incluye una escala visual analógica (EVA) para que las personas encuestadas valoren su estado de salud global ⁽⁸⁰⁾.

4.3.2.6 Extracción de muestras de sangre (visita basal)

Fue llevada a cabo por personal de enfermería cualificado. Los/as participantes se sometieron a la extracción de sangre en ayunas para la

Material y métodos

determinación de hemograma (hemoglobina), bioquímica (función renal) y biomarcadores (péptido natriurético tipo B pro-N-terminal -NT-pro-BNP-, y la proteína C reactiva -PCR-).

4.3.2.6 Fuerza de la musculatura inspiratoria (visitas de fisioterapia)

La fuerza de la musculatura inspiratoria se evaluó mediante la presión inspiratoria máxima (PIM). La PIM se midió en las diferentes visitas de fisioterapia (visita inicial, visitas durante el entrenamiento y visita fin). Para la determinación de la PIM se utilizó un medidor de presión (manómetro electrónico ELKA, PM15® de Labolisier S.A., Barcelona, España). Para realizar la medición, se les colocó a los/as pacientes un clip nasal y se les explicó que debían respirar únicamente a través de una boquilla durante la inspiración. Los valores de PIM se midieron en bipedestación mediante la inspiración desde el volumen residual. En cada visita de fisioterapia, se repetía varias veces la PIM, dejando un intervalo de 1 minuto entre mediciones, hasta obtener tres mediciones técnicamente satisfactorias y reproducibles (variación de -10 %).

4.3.3 Visitas programadas

4.3.3.1 Visita 0 (-7 a -2 días): selección de personas candidatas

En la visita de selección se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión de los/as participantes. Las personas seleccionadas revisaron el consentimiento informado y tras su lectura, aceptaron o rechazaron participar. Las personas que aceptaron participar y firmaron el formulario de consentimiento informado fueron admitidas en el estudio. Además, en esta visita, se recogieron los datos demográficos de la población de estudio.

4.3.3.2 Visita basal (día 0): reclutamiento

En esta visita se realizó el examen físico, así como las pruebas complementarias para garantizar la correcta inclusión de los/as pacientes en el estudio. Posteriormente, se asignó al azar en una proporción de 1:1 al grupo intervención (EMI) o al manejo clínico habitual (MCH). En esta visita se realizaron los siguientes procedimientos:

- Exploración física.
- Toma de constantes vitales.
- Electrocardiograma.

Material y métodos

- Ecocardiograma.
- Realización de la PECP
- Aleatorización
- Cuestionario de calidad de vida: EQ-5D-3L
- Analítica de sangre

4.3.3.3 Visita final (día 90 ± 5): última visita del estudio

Dos cardiólogos/as, que desconocían a qué grupo había sido asignado/a cada paciente, evaluaron a todos los/as participantes incluidos/as a las 12 semanas. En esta visita se realizaron los siguientes procedimientos:

- Exploración física.
- Toma de constantes vitales.
- Realización de la PECP
- Cuestionario de calidad de vida: EQ-5D-3L

4.3.3.3 Visita adicional

Durante la duración del estudio, se permitieron las visitas adicionales en ambos grupos que se consideraron necesarias según el

estado clínico de los/as pacientes y el criterio del equipo médico investigador.

Tabla 1. Calendario de pruebas y visitas programadas

Visitas	Periodo del estudio					
	Visita selección	Visita Basal	Fisioterapia (1ª visita)	Fisioterapia (EMI)	Fisioterapia (visita fin)	Visita Final
Cronología	-7 a -2 días	Día 0	Día 1 (±3)	Días 1-90 (semanal)	Día 90 (±5)	Día 90 (±7)
Inclusión						
Elegible en cribado	x					
Consentimiento informado	x					
Historia clínica		x				
Examen físico		x				
Pruebas de función pulmonar	x					
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar		x				x
Ecocardiograma		x				
Calidad de vida (relacionada con la salud)		x				x
Análisis de sangre		x				
Asignación		x				
Intervenciones						
Manejo Clínico habitual			x		x	
Programa de EMI			x	x	x	
Evaluaciones						
VO ₂ pico		x				x
Pendiente VE/VCO ₂		x				x
Respuesta cronotrópica		x				x
Calidad de vida (relacionada con la salud)		x				x
Prueba de fuerza de la musculatura inspiratoria			x	x	x	

Fuente: Adaptada de Palau P *et al.* ⁽⁷²⁾.

4.4. Intervención del estudio

4.4.1 Grupo manejo clínico habitual (MCH)

Los/as pacientes asignados/as a este grupo no recibieron ninguna intervención de terapia física. Tuvieron dos visitas con la fisioterapeuta donde se les midió la PIM. Las mediciones se realizaron en la primera visita (día 1 ± 3) y en la última visita (día 90 ± 5).

4.4.2 Grupo de entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI)

Los/as pacientes que fueron asignados/as al grupo de EMI recibieron pautas de entrenamiento, para realizar en el domicilio, con un incentivador volumétrico (Threshold IMT®, Philips Respironics, Chichester, United Kingdom) dos veces al día, durante 20 minutos en cada sesión, y durante 12 semanas.

En la primera visita de fisioterapia (en el día 1 ± 3), se les explicó a los/as pacientes cómo realizar la respiración diafragmática (necesaria para el entrenamiento) y se midió el valor basal de la PIM. Después de la primera visita de fisioterapia, los/as participantes comenzaron el EMI en el domicilio con una resistencia entre el 25 % y el 30 % de la PIM basal

durante 1 semana. Posteriormente, la fisioterapeuta evaluó semanalmente a las personas incluidas en el grupo intervención revisando su registro de entrenamiento y midiendo su PIM en cada visita. La resistencia se modificó en cada sesión semanal de acuerdo con el 25 %–30 % de su PIM medida en dicha visita. Finalmente, en la última visita de fisioterapia (día 90 ± 5), se midió de nuevo el valor de la PIM.

4.5 Seguimiento de los/as pacientes y registro de episodios adversos

Durante el periodo del estudio, se llevó a cabo una evaluación clínica de todos/as los/as pacientes participantes del estudio, siguiendo el cronograma de visitas programadas. (**tabla 1**)

Tras revisar la historia clínica electrónica de los/as pacientes, se registraron los eventos adversos (EA). Los EA fueron definidos como una condición médica no deseada o el empeoramiento de una condición médica preexistente después o durante el EMI, estuviese esta causalmente relacionada con el EMI o no. Se consideraron condiciones médicas no deseadas algunos síntomas (como fatiga y disnea), algunos signos (como taquicardia o edema) o resultados anormales en pruebas complementarias

Material y métodos

(como resultados de muestras de laboratorio o ECG). Se acordó registrar como efectos adversos graves (EAG) aquellos casos de ingreso hospitalario (programado o no) o muerte de los/as pacientes incluidos en el estudio.

4.6 Análisis estadístico

4.6.1 Cálculo del tamaño de la muestra

La hipótesis nula del estudio fue que las diferencias absolutas de VO_2pico (variable principal del estudio) respecto al valor basal son similares a los 3 meses.

Para la determinación del tamaño muestral de este estudio se asumieron pruebas bilaterales con un nivel de significación α de 0,05 y no se asumieron diferencias en el VO_2 pico entre los 2 grupos (ya que se trataba de un ensayo clínico aleatorizado).

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en los resultados de dos estudios controlados aleatorizados previos que evaluaron los efectos de programas de EMI de 12 semanas en (a) pacientes diabéticos de mediana edad con neuropatía periférica y apnea obstructiva del sueño ⁽⁸¹⁾ y (b) pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada ⁽⁸²⁾.

Basándonos en estos estudios previos, se asoció el EMI con un aumento

significativo del VO_2 pico de al menos una media de 3 mL/kg/min, con una desviación estándar de $\pm 2,5$.

Con estos valores, suponiendo una ratio de asignación de 1:1, un total de 26 pacientes (13 pacientes por grupo) proporcionarían una potencia del 80 % con un nivel de significación $\alpha < 0,05$. Por lo tanto, suponiendo una tasa de pérdidas de un 15 %, se incluyeron 13 pacientes por brazo (26 pacientes en total). El software utilizado para determinar el tamaño muestral fue la calculadora online GRANMO® (*Institut Municipal d'Investigació Mèdica*, Barcelona, España).

4.6.2 Análisis descriptivo

Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar (DS) o mediana (rango intercuartílico -RIQ-) según resultara adecuado. Las variables discretas se expresaron como porcentajes. Se compararon las medias, medianas y frecuencias entre los grupos del estudio utilizando la prueba t de Student, Wilcoxon y la prueba χ^2 .

4.6.3 Análisis inferencial

Todas las comparaciones estadísticas se realizaron bajo el principio de intención de tratar.

Se utilizó un modelo de regresión lineal mixta (MRLM) para analizar el efecto de la intervención tanto el objetivo principal como todos los objetivos secundarios. Todos los análisis incluyeron el valor basal de la variable evaluada como covariable. Para el análisis de los efectos de la frecuencia cardiaca basal sobre los cambios en VO_{2pico} se incluyeron como covariables la edad, el sexo, la hemoglobina, el índice de masa corporal (IMC), la presión inspiratoria máxima inicial y los valores de VO_{2pico} basales. Para el análisis de los efectos de la RFC1 basal sobre los cambios en el VO_{2pico} se incluyeron como covariables la edad, el sexo, los niveles de hemoglobina, el IMC y los valores de VO_{2pico} basales. Todos los análisis se realizaron con STATA V.15.1. (*Stata Statistical Software, Release 15 (2017); StataCorp LP*).

5. RESULTADOS

Resultados

5.1 Características basales de la población estudiada

Se evaluaron un total de 32 personas candidatas a participar en el estudio, de las cuales se incluyeron 26 (2 candidatos/as no cumplían con alguno de los criterios de inclusión y 4 candidatos/as rechazaron participar en el estudio). Con este número de pacientes reclutados/as se consiguió alcanzar el tamaño de muestra calculado para este estudio.

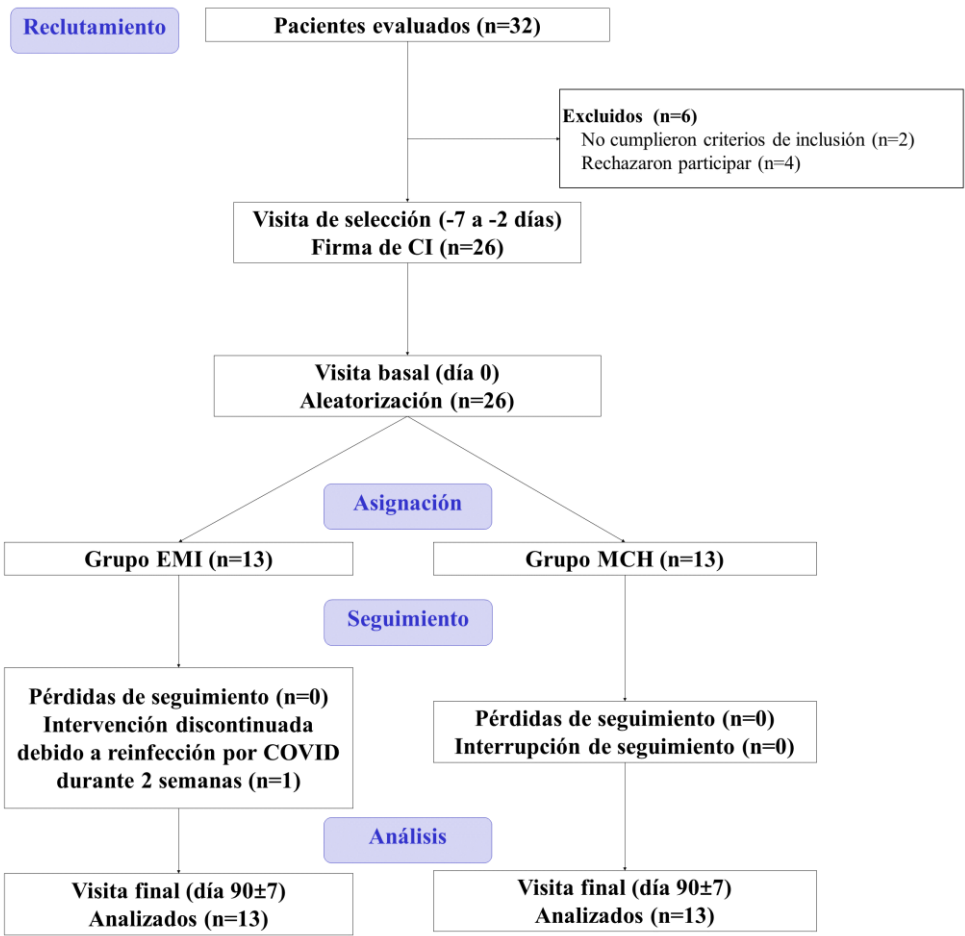
Todos/as los/as pacientes del estudio completaron las visitas de evaluación (selección, basal y final). Los/as 13 pacientes asignados/as al grupo control completaron las dos visitas con la fisioterapeuta. Entre los/as 13 pacientes asignados/as al grupo de EMI, 12 completaron todas las visitas semanales con la fisioterapeuta y uno interrumpió su visita semanal con la fisioterapeuta durante 2 semanas debido a una reinfección por SARS-CoV-2. En la **figura 5**, se describe el diagrama de flujo de pacientes.

En la **Tabla 2** se resumen las características basales de los/as 26 pacientes que participaron en el estudio. Las características basales, se agruparon según variables (a) sociodemográficas y de la historia clínica, (b) constantes vitales, (c) valores de laboratorio, parámetros ecocardiográficos y test de la capacidad pulmonar (d) valores de la prueba

Resultados

de esfuerzo cardiopulmonar y (e) puntuaciones del cuestionario EQ-5D-3L de calidad de vida relacionada con la salud.

Figura 5. Diagrama de flujo



CI (Consentimiento informado), EMI (Entrenamiento de la musculatura inspiratoria), MCH (Manejo clínico habitual)

Fuente: Adaptada de Palau *et al.*⁽⁸³⁾

Tabla 2. Características basales estratificadas por aleatorización

Variables	Todos	EMI	MCH	p-valor
n (%)	26 (100)	13 (50)	13 (50)	
Datos sociodemográficos e historia clínica				
Edad, años	50,4 ± 12,2	49,9 ± 11,6	50,8 ± 13,2	0,664
Mujeres, n (%)	11 (42,3)	7 (53,9)	4 (30,8)	0,234
IMC, kg/m ²	29 (26-32)	29 (26-32)	30 (27-32)	0,643
Hipertensión, n (%)	3 (11,5)	1 (7,7)	2 (15,4)	0,536
Fumador, n (%)	1 (3,9)	1 (7,7)	0 (0,0)	0,232
Exfumador, n (%)	8 (30,8)	4 (30,8)	4 (30,8)	1
Duración del ingreso, días	8 (5-15)	6 (5-15)	8 (7-11)	0,877
Recibió esteroides, n (%)	25 (96,2)	12 (92,3)	13 (100)	0,232
Tiempo entre alta y primera PECP, días	362 ± 105	385 ± 97	340 ± 105	0,638
Signos vitales				
FC reposo, lpm	77 ± 11	78 ± 12	77 ± 10	0,443
PAS en reposo, mmHg	117 ± 12	116 ± 10	118 ± 13	0,357
PAD en reposo, mmHg	61 ± 5	63 ± 5	60 ± 6	0,434
Análíticas, parámetros de ecocardiografía y test de función pulmonar				
Hemoglobina, g/dL	14,6 ± 1,1	14,6 ± 1,4	14,5 ± 0,9	0,801
PCR, mg/L	1,6 (0,8-3,2)	1,8 (0,8-3)	1,4 (0,8-3,2)	0,939
NT-proBNP, pg/mL	28 (14-43)	30 (18-36)	26 (11-50)	0,939
FEVI, %	65,6 ± 6,1	65,2 ± 5,8	66,1 ± 6,6	0,680
PSAP, mmHg*	27,7 ± 4,7	26,8 ± 5,9	28,7 ± 2,9	0,105
DLCO, %	72,5 ± 13,3	72,8 ± 13,2	72,1 ± 13,9	0,868
PIM, cmH ₂ O	83 (61,5-105)	80 (65,7-101)	86 (60-110)	0,858
Variables PECP				
Carga de trabajo, W	119,5 ± 36	122 ± 34,2	117,1 ± 39	0,659
Tiempo de ejercicio, segundos	684,8 ± 218,7	669,5 ± 237,3	700 ± 207	0,644
FC pico, lpm	139 ± 20	144 ± 20	135 ± 20	1
Índice cronotrópico†	0,64 ± 0,19	0,72 ± 0,19	0,64 ± 0,18	0,855
PAS pico, mmHg	157 ± 20	158 ± 20	155 ± 20	0,918
RER	1,12 (1,1-1,16)	1,12 (1,1-1,16)	1,1 (1,1-1,15)	0,708

Resultados

VO ₂ pico, mL/kg/min	18,9 ± 5	18,8 ± 5,8	18,9 ± 4,4	0,323
pp-VO ₂ pico, %	74,9 ± 15	76,9 ± 17	72,9 ± 14	0,494
VE/VCO ₂ p	29,4 ± 5,2	28,2 ± 4,6	30,5 ± 5,6	0,480
Calidad de vida relacionada con la salud: Cuestionario EQ-5D-3L				
Movilidad	1(1-1)	1(1-1)	1(1-1)	0,149
Autocuidado	1(1-1)	1(1-1)	1(1-1)	1
Actividad cotidiana	1(1-2)	1(1-2)	1(1-1)	0,193
Dolor/comodidad	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	1
Ansiedad/depresión	1(1-2)	2(1-2)	1(1-1)	0,098
Escala visual analógica	70 (60-80)	70 (50-80)	79 (70-87)	0,073

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), según correspondiera y las, variables categóricas y como frecuencia (porcentaje).

*Datos disponibles de 15 pacientes (8 en EMI y 7 en MCH)

†Fórmula del índice cronotrópico= Frecuencia cardíaca pico – Frecuencia cardíaca en reposo / [(220 - edad) – Frecuencia cardíaca en reposo]].

Variables continuas presentadas como mediana (rango intercuartílico), y variables categóricas como porcentajes.

DLCO, capacidad de difusión de los pulmones para monóxido de carbono; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FC, frecuencia cardíaca; IMC, índice de masa corporal; NT-proBNP, N-terminal pro-tipo-B péptido natriurético; PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica; PCR, proteína C reactiva; , PECP, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PIM, presión inspiratoria máxima; pp-VO₂pico, Porcentaje del consumo máximo de oxígeno predicho; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar RER, cociente de intercambio respiratorio; VE/VCO₂ p, eficiencia ventilatoria; VO₂pico, consumo máximo de oxígeno.

Fuente: Adaptada de Palau et al. ⁽⁸³⁾.

La edad media de la población incluida en el estudio fue de 50,4 ± 12,2 años y el 42,3 % eran mujeres. En cuanto a los antecedentes médicos, el 11,5 % de la muestra eran hipertensos, el IMC medio estaba en el rango de sobrepeso y el 30,8 % eran exfumadores. En cuanto al tiempo medio hasta la primera PECP desde el alta hospitalaria, este fue de 362 ± 105 días.

En lo que respecta a las constantes vitales basales, los/as pacientes presentaron una FC de 77 ± 11 lpm, una PAS de 117 ± 12 mmHg y un PAD de 61 ± 5 mmHg.

En cuanto a las muestras sanguíneas, los valores de hemoglobina fueron de $14,6 \pm 1,1$ g/dL, los de la PCR fueron de $1,6$ (0,8-3,2) mg/L y los de NT-proBNP fueron de 28 (14-43) pg/mL. Entre los parámetros ecocardiográficos, la FEVI fue de $65,6 \pm 6,1$ %. Los valores de la PIM fueron de 83 (61,5-105) cmH₂O.

Tras la realización de la PECP se obtuvieron los siguientes valores: el VO₂pico medio obtenido fue de $18,9 \pm 5$ mL/kg/min que correspondía al $74,9 \pm 15$ % del porcentaje predicho, lo que se asoció a una capacidad funcional moderadamente reducida de la muestra incluida. La pendiente VE/VCO₂ obtuvo un valor de $29,4 \pm 5,2$. El índice cronotrópico medio fue del $0,64 \pm 0,19$. La FC en el pico de ejercicio fue de 139 ± 20 lpm. El valor medio del RER fue de $1,12$ (1,1-1,16) y todos los/as pacientes obtuvieron un $RER \geq 1,1$. La puntuación media obtenida en la EVA fue de 70 .

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los datos clínicos, ecocardiográficos, pruebas funcionales, de laboratorio y cuestionario de calidad de vida entre los grupos de aleatorización.

Resultados

En la **tabla 3**, se describen las características basales estratificadas por FC basal, se observaron valores de FC-reposo mayores en hombres y pacientes con un IMC inferior. No se apreciaron otras diferencias significativas.

Tabla 3. Características basales de los/as pacientes que recibieron EMI estratificados por la mediana de la FC basal.

Variables	Todos	FC basal ≥ 77 lpm	FC basal < 77 lpm	p-valor
n (%)	13 (100)	7 (53,8)	6 (46,2)	
Datos sociodemográficos y clínicos				
Edad, años	55 (43-56)	55 (41-65)	49 (43-56)	0,617
Mujeres, n (%)	7 (53,8)	2 (28,6)	5 (83,3)	0,048
IMC, kg/m ²	29 (26-32)	29 (26-30)	30 (22-38)	0,047
Hipertensión, n (%)	1 (7,7)	1 (14,3)	0 (0)	0,335
Fumador, n (%)	1 (7,7)	0 (0)	1 (16,7)	0,250
Exfumador, n (%)	4 (30,8)	2 (28,6)	2 (33,3)	0,853
Duración del ingreso, días	6 (5-15)	15 (6-18)	5 (5-6)	0,074
Recibió esteroides, n (%)	12 (92,3)	6 (85,7)	6 (100)	0,253
Signos vitales, analíticas, parámetros de ecocardiografía y presión inspiratoria máxima				
PAS, mmHg	120 (110-122)	110 (110-126)	120 (110-122)	0,520
PAD, mmHg	60 (60-66)	60 (60-70)	60 (60-65)	0,317
Hemoglobina, g/dL	14,6±1,4	15,1±1,6	14,1±0,9	0,210
PCR, mg/L	1,8 (0,8-3)	2,4 (0,8-3,9)	1,3 (0,7-2)	0,865
NT-proBNP, pg/mL	30 (18-36)	18 (11-42)	33 (30-36)	0,224
FEVI, %	63,6 (61,3-69,3)	64 (62,6-71)	62,5 (60,6-68,5)	0,284
PSAP, mmHg*	25 (22,5-31,5)	30 (25-33)	22 (20-25)	0,074
PIM, cmH ₂ O	80 (65,7-101)	95 (66,4-105)	70,9 (61,5-92)	0,198
Variables PECP				
Tiempo de ejercicio, segundos	615 (515-751)	640 (514-756)	574 (515-720)	0,082

FC pico, lpm	148 (127-163)	148 (130-169)	138 (124-163)	0,432
Índice cronotrópico†	0,72 (0,58-0,89)	0,87 (0,59-0,91)	0,65 (0,55-0,75)	0,475
PAS pico, mmHg	160 (146-170)	160 (140-190)	148 (146-170)	0,758
RER	1,12 (1,1-1,16)	1,13 (1,1-1,16)	1,1 (1,1-1,13)	0,520
VO ₂ pico, mL/kg/min	16,9 (15,5-21,1)	17,6 (15,5-21,1)	15,7 (13,8-27,5)	0,522
pp-VO ₂ pico, %	76,8 (64-87,6)	67 (61-90)	84 (77-87)	0,317
VE/VCO ₂ p	28,3 (24,5-29,1)	28,5 (22,3-34,4)	27,9 (25,7-29)	0,886

Las variables continuas presentadas como mediana (rango intercuartílico), y variables categóricas como porcentajes.

*Datos disponibles en 8 pacientes (5 con FC basal ≥ 77 lpm y 3 con FC basal < 77 lpm).

†Fórmula del índice cronotrópico= Frecuencia cardíaca pico – Frecuencia cardíaca en reposo / [(220 - edad) – Frecuencia cardíaca en reposo]].

Se compararon las variables basales entre los grupos usando un t-test (datos no pareados), prueba de la suma de rangos de Wilcoxon (Wilcoxon rank sum) o chi-cuadrado según adecuación.

FC, frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC, índice de masa corporal; NT-proBNP, N-terminal pro-tipo-B péptido natriurético; PCR, Proteína C-reactiva; PEC, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PIM, presión inspiratorio máxima; pp-VO₂pico, Porcentaje del consumo máximo de oxígeno predicho; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; RER, cociente de intercambio respiratorio; VE/VCO₂ p, eficiencia ventilatoria. VO₂pico, Pico de consume de oxígeno.

Fuente: elaboración propia

Después de evaluar las diferencias entre las características basales de los/as pacientes según su RFC1 (**Tabla 4**), se observó que aquellos/as pacientes con RFC1 inferiores, presentaban frecuencias cardíacas en reposo (FCr) más altas y VO₂pico y pp-VO₂pico más bajos. En el resto de las características no se hallaron diferencias significativas.

Resultados

Tabla 4. Características basales de los/as pacientes estratificados según la mediana de la recuperación de la FC en el primer minuto.

Variables	Todos	RFC1 ≤ 22	RFC > 22	p-valor
n (%)	26 (100)	13 (50)	13 (50)	
Datos sociodemográficos y clínicos				
Edad, años	50,4±12,2	49,4±13,2	51,4±11,5	0,638
Mujeres, n (%)	11 (42,3)	4 (30,8)	7 (53,9)	0,231
IMC, kg/m ²	29 (26-32)	29 (26-31)	30 (27-32)	0,673
Hipertensión, n (%)	3 (11,5)	3 (23,1)	0 (0,0)	0,033
Fumador, n (%)	1 (3,9)	1 (7,7)	0 (0,0)	0,232
Exfumador, n (%)	8 (30,8)	2 (15,4)	6 (46,2)	0,084
Duración del ingreso, días	8 (5-15)	9 (6-15)	7 (5-15)	0,488
Recibió esteroides, n (%)	25 (96,2)	12 (92,3)	13 (100)	0,232
Tiempo entre alta y primer CPET, días	362 ± 105	360 ± 117	365 ± 96	0,418
Signos vitales				
FC reposo, lpm	77 ± 11	79 ± 14	76 ± 6	0,003
PAS en reposo, mmHg	117 ± 12	114 ± 10	120 ± 12	0,617
PAD en reposo, mmHg	61 ± 5	62 ± 6	61 ± 5	0,668
Análíticas, parámetros de ecocardiografía y test de función pulmonar				
Hemoglobina, g/dL	14,6 ± 1,1	14,8 ± 1,2	14,3 ± 1,1	0,792
PCR, mg/L	1,6 (0,8-3,2)	1,8 (0,8-3)	1,4 (1,1-3,9)	0,959
NT-proBNP, pg/mL	28 (14-43)	18 (11-42)	33 (18-43)	0,198
FEVI, %	65,6 ± 6,1	67 ± 6,9	64 ± 5,2	0,332
PSAP, mmHg*	27,7 ± 4,7	28 ± 5,6	27 ± 3,3	0,243
DLCO, %	72,5 ± 13,3	74,3 ± 13,5	70,6 ± 13,3	0,960
pp-PIM, %	87 (71-103)	91 (81-103)	78 (71-93)	0,317
Variables PECP				
Carga de trabajo, W	119,5 ± 36	113 ± 27	126±43	0,118
Tiempo de ejercicio, segundos	684,8 ± 218,7	648,9 ± 162,1	720 ± 265,7	0,100
FC pico, lpm	139 ± 20	139 ± 24	140 ± 17	0,218
Índice cronotrópico†	0,64 ± 0,19	0,66 ± 0,20	0,70 ± 0,19	0,881
PAS pico, mmHg	157 ± 20	154 ± 19	159 ± 21	0,710

RER	1,12 (1,1-1,16)	1,11 (1,1-1,16)	1,12 (1,1-1,13)	0,872
VO ₂ pico, mL/kg/min	18,9 ± 5	18,2 ± 3,1	19,6 ± 6,4	0,018
pp-VO ₂ pico, %	75,2 (62,4-86,4)	63,5 (61-68,1)	85 (77-90,6)	0,009
VE/VCO ₂ p	29,4±5,2	29,5±6	29,2±4,4	0,279

Variables continuas presentadas como mediana (rango intercuartílico), y variables categóricas como porcentajes.

**Datos disponibles en 15 pacientes (9 con RFCI ≤ 22 y 6 con RFCI > 22 grupo).*

†Fórmula del índice cronotrópico= Frecuencia cardíaca pico – Frecuencia cardíaca en reposo / [(220 - edad) – Frecuencia cardíaca en reposo)].

DLCO, capacidad de difusión de los pulmones para monóxido de carbono; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC, índice de masa corporal; NT-proBNP, N-terminal pro-tipo-B péptido natriurético; PCR, proteína C reactiva; PECP, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; pp-PIM, porcentaje de la presión inspiratorio máxima predicha; pp-VO₂pico, Porcentaje del consumo máximo de oxígeno predicho; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; RER, cociente de intercambio respiratorio; VE/VCO₂ p, eficiencia ventilatoria. VO₂pico, Pico de consume de oxígeno.

Fuente: Elaboración propia

5.2 *Objetivo principal*

El **objetivo principal** del estudio fue la evaluación del efecto de un programa domiciliario de EMI en pacientes con CP/LC sobre la capacidad funcional máxima medida mediante el consumo pico de oxígeno ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) obtenido en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima a los 3 meses.

Tanto al inicio del estudio como a los 3 meses, todos/as los/as participantes realizaron una PECP máxima ($\text{RER} \geq 1,1$).

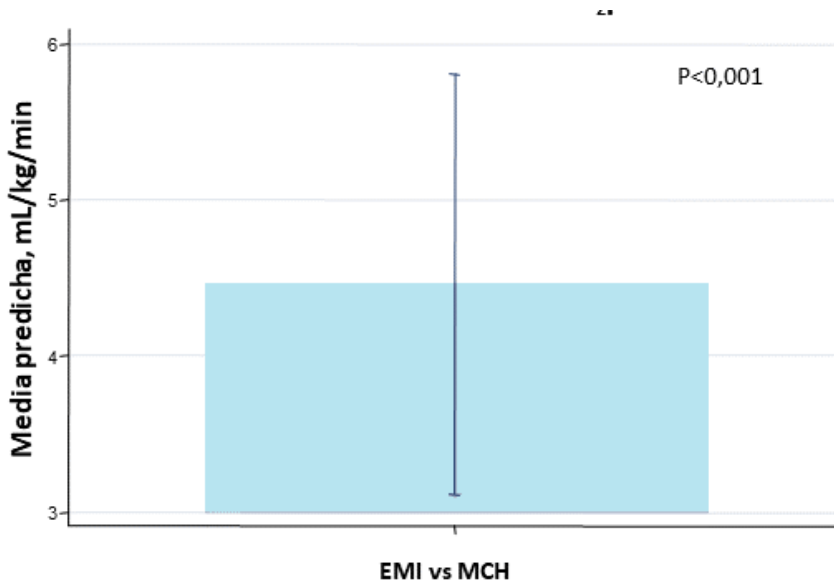
5.2.1 Comparaciones entre grupos

A los 3 meses, la media del consumo de oxígeno pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) fue mayor en los/as pacientes incluidos/as en el grupo de EMI (22,2 mL/kg/min, IC 95 % 21,3 a 23,2 vs 17,8 mL/kg/min, IC 95 % 16,8 a 18,7; $p < 0,001$ ($\Delta + 4,46$ mL/kg/min)), como se muestra en la **figura 6**. En cuanto a los valores del pp- $\text{VO}_{2\text{pico}}$ entre personas, a las 12 semanas, la media del pp- $\text{VO}_{2\text{pico}}$ también fue mayor en los pacientes asignados al grupo de EMI (89,1 %, IC 95 % 85,2 a 92,9 vs 71,1 %, IC 95 % 67,2 a 74,9; $p < 0,001$ ($\Delta + 18,03$ %)) (**figura 7**).

5.2.2 Comparaciones dentro de los grupos

Las comparaciones dentro de los grupos mostraron un aumento significativo de los valores medios del $\text{VO}_{2\text{pico}}$ en los/as pacientes incluidos/as en el grupo EMI (3,4 mL/kg/min, IC 95 % 2,1 a 4,6, $p<0,001$). No obstante, en el grupo MCH la media del $\text{VO}_{2\text{pico}}$ disminuyó (-1,09 mL/kg/min, IC 95 % -1,8 a -0,384, $p.=0,006$).

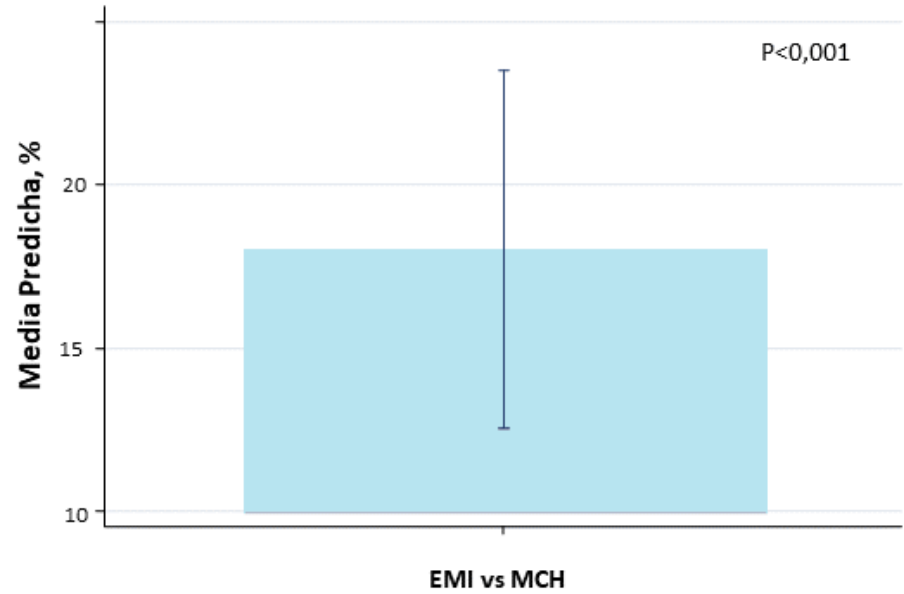
Figura 6. Efecto del EMI sobre el $\text{VO}_{2\text{pico}}$



Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

Resultados

Figura 7. Efecto del EMI sobre el pp-VO₂pico



Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

5.3 Objetivos secundarios

5.3.1 Puntuación del cuestionario EQ-5D-3L

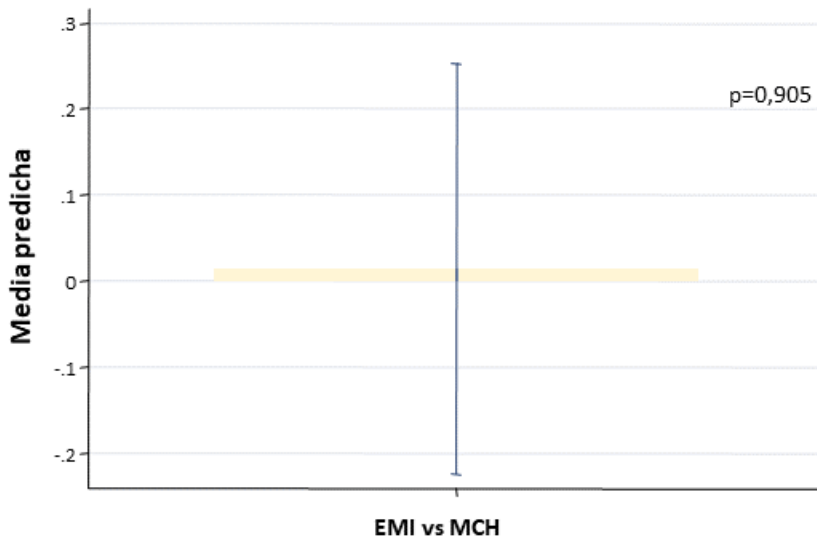
En el grupo de EMI, se encontró una mejora significativa en el ítem actividades habituales (−0,31, IC 95 % −0,54 a −0,07, $p = 0,013$) y en los ítems ansiedad/depresión (−0,53, IC 95 % −0,67 a −0,40, $p < 0,001$) (**Figuras 8-13**). También se observó un aumento significativo en la autoevaluación del estado de salud del/la paciente medido con la escala

visual analógica en aquellos/as pacientes asignados/as al grupo de EMI (21,1, IC 95 % 12,9 a 29,4, $p<0,001$) (**Figura 13**).

Para los ítems movilidad, autocuidado y dolor/incomodidad el EMI resultó en un incremento no estadísticamente significativo de la puntuación de estos ítems (**Figuras 9-11**).

No se encontraron cambios significativos en este cuestionario en los/as pacientes incluidos/as en el grupo MCH.

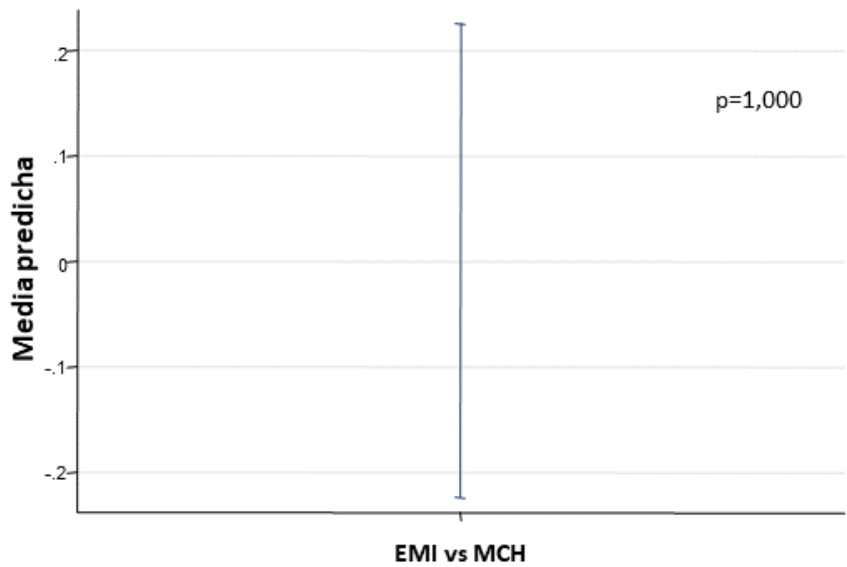
Figura 8. Efecto del EMI en el QoL: dimensión movilidad



Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

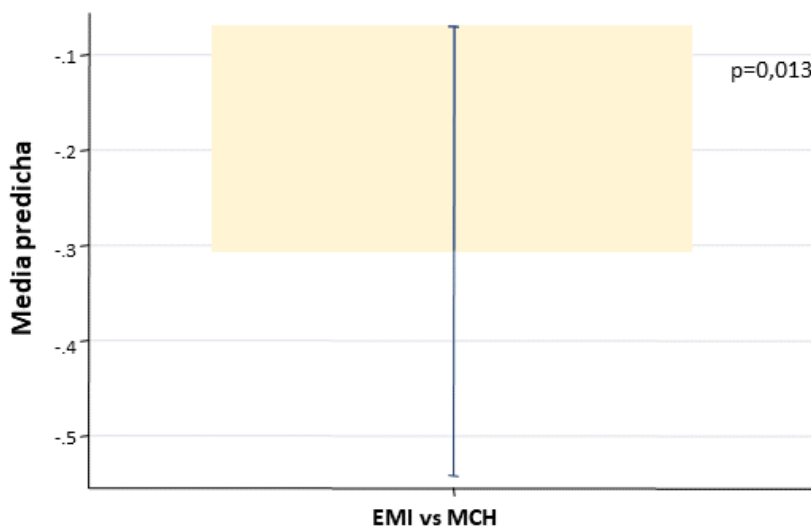
Resultados

Figura 9. Efecto del EMI sobre el QoL: dimensión autocuidado



Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

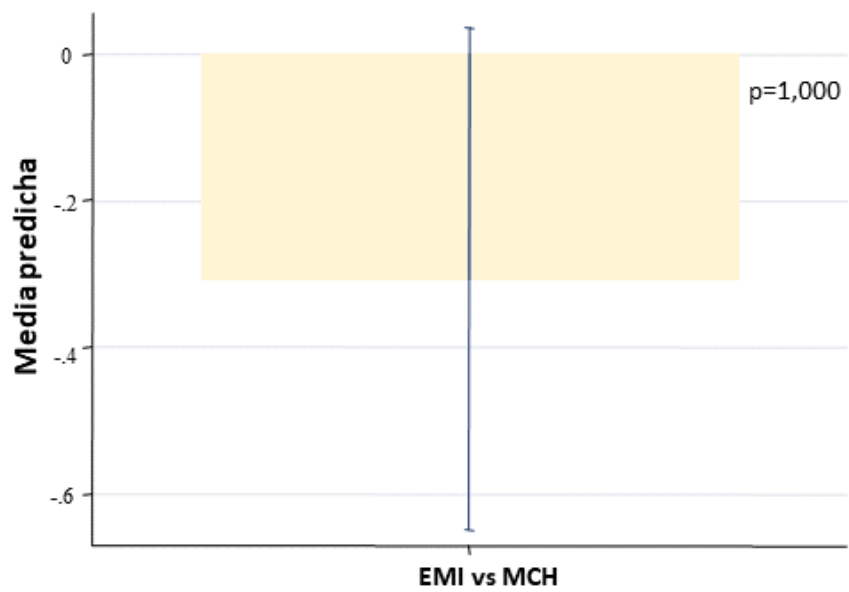
Figura 10. Efecto del EMI en el QoL: dimensión actividades habituales



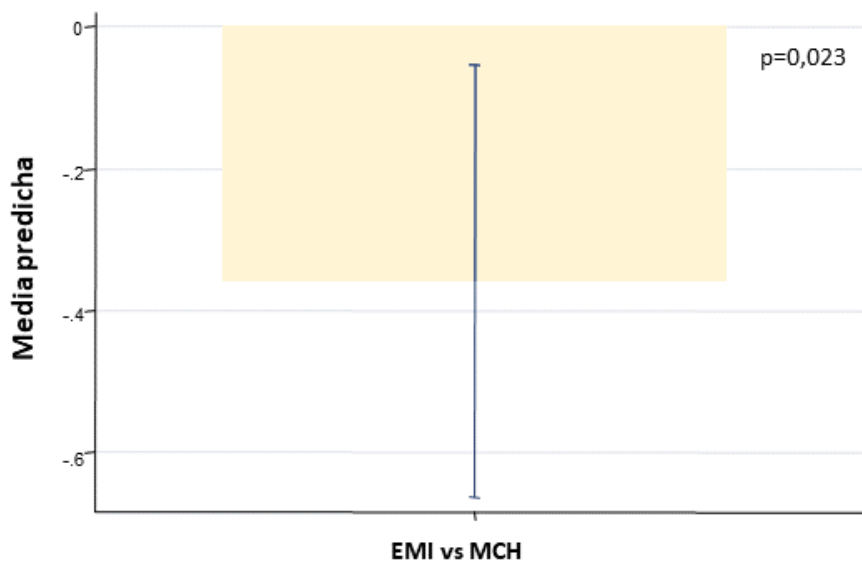
Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

Resultados

Figura 11. Efecto del EMI sobre el QoL: dimensión dolor/malestar

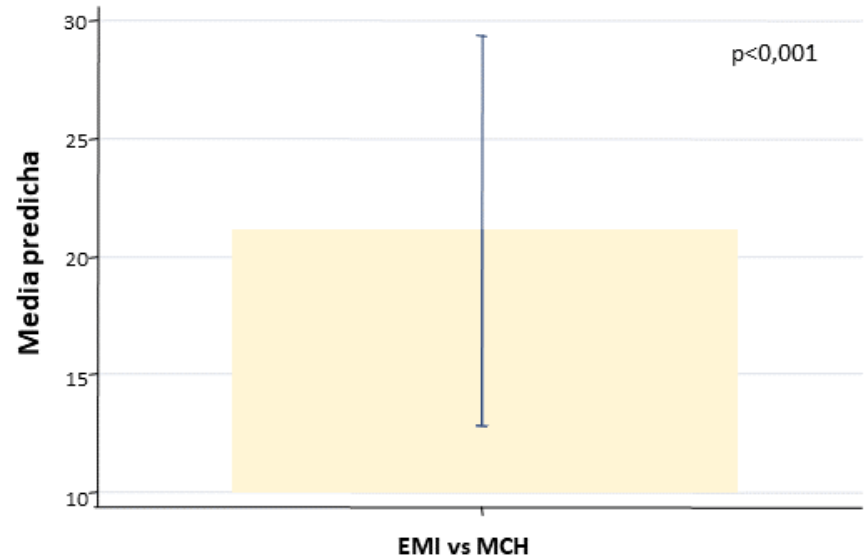


Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

Figura 12. Efecto del EMI en el QoL: dimensiones depresión/ansiedad.

Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

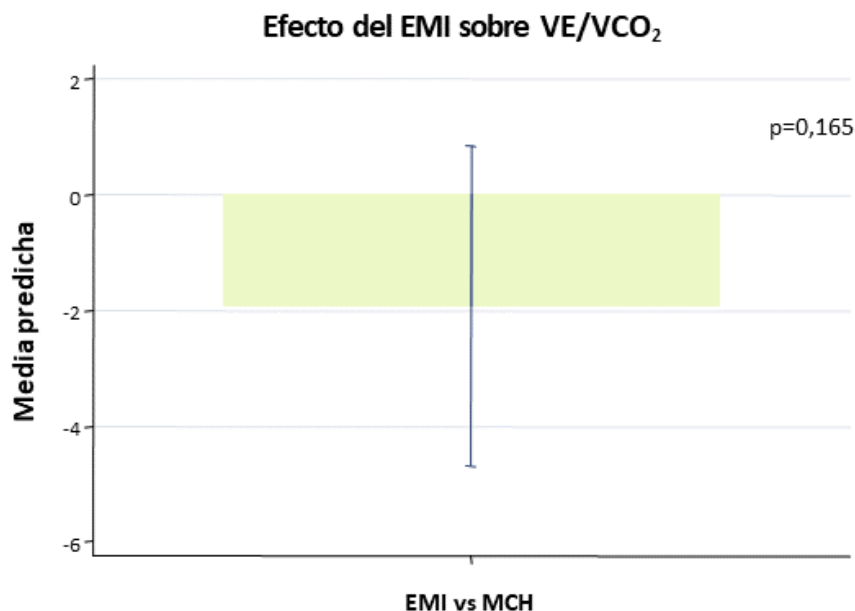
Figura 13. Efecto del EMI sobre el QoL: Escala visual analógica



Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

5.3.2 Eficiencia ventilatoria: pendiente VE/VCO₂

La pendiente VE/VCO₂ no difirió significativamente entre el grupo EMI y el MCH a las 12 semanas ($\Delta -1,92$, IC 95 % $-4,69$ a $0,85$, $p = 0,165$) (Figura 14).

Figura 14. Efecto del EMI sobre el VE/VCO₂

Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

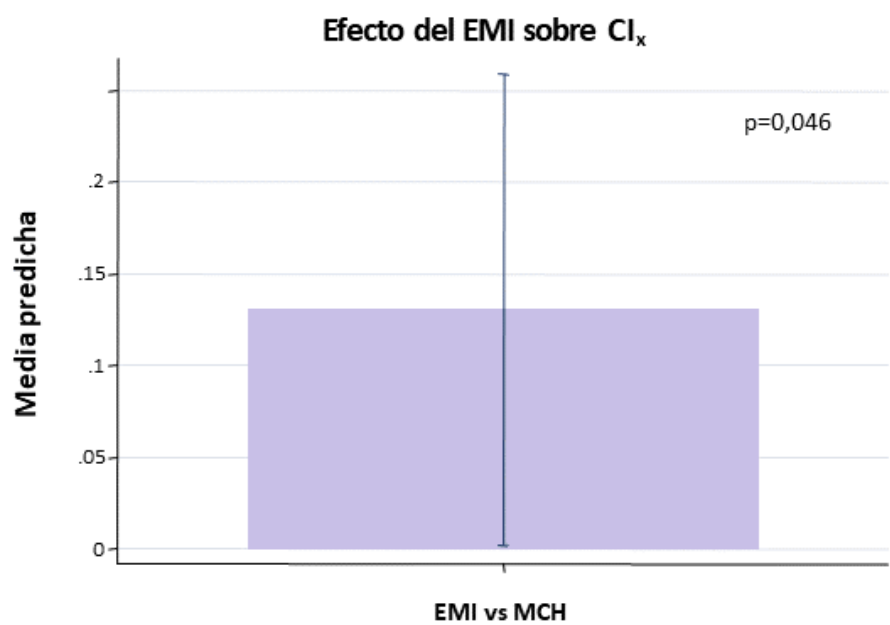
Las comparaciones anteriores y posteriores dentro de los grupos de estudio no mostraron cambios significativos en ninguno de ellos. Por un lado, en el grupo EMI (-1,03 mL/kg/min, IC 95 % -2,75 a -0,69, p =0,214). Por otro lado, en el grupo MCH (-0,24 mL/kg/min, IC 95 % -2,14 a 1,66, p =0,784) a las 12 semanas.

Resultados

5.3.3 Respuesta cronotrópica

A las 12 semanas, la media del índice cronotrópico (IxC) aumentó significativamente en aquellos/as pacientes asignados/as al grupo de EMI en comparación con el grupo MCH (0,75, IC 95 % 0,66–0,84 vs 0,62, IC 95 % = 0,53–0,71; $p = 0,046$ ($\Delta +0,13$)) (**Figura 15**). En cambio, en las medidas previas y posteriores intragrupo, no se observaron cambios significativos ni para el grupo EMI (0,06, IC 95 % – 0,17– 0,13, $p = 0,122$) ni para el grupo MCH (–0,04, IC 95 % –0,15 a 0,072, $p = 0,447$).

Figura 15. Efecto del EMI sobre el IxC

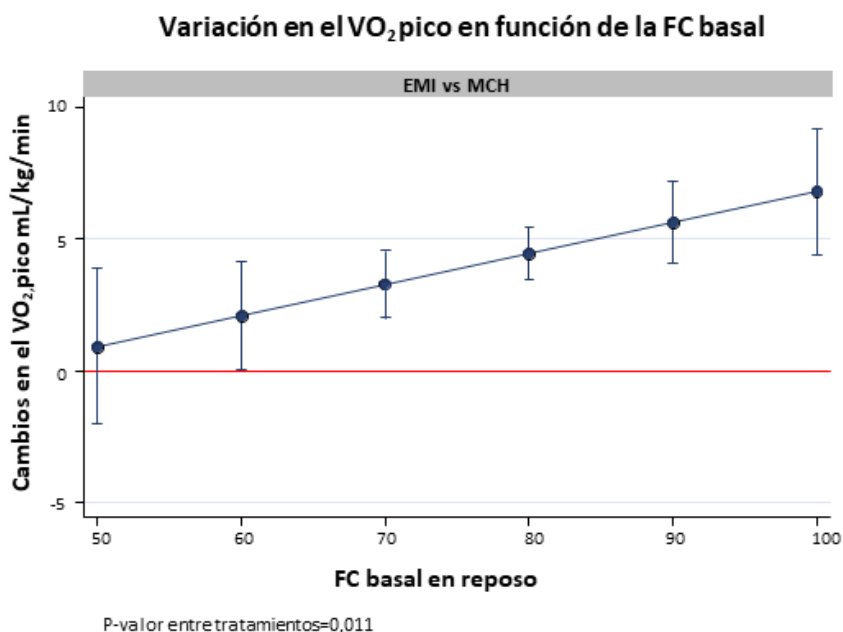


Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

5.3.4 Frecuencia cardíaca basal

Al comparar los/as pacientes incluidos/as en el grupo MCH con los/as pacientes asignados/as al grupo EMI, estos/as últimos/as. mostraron un mayor incremento del VO_2pico a las 12 semanas asociado a una FCr más alta en condiciones basales (valor de p para la comparación de los grupos = 0,011). (**Figura 16**).

Figura 16. Variación del VO_2pico en función de la FC basal



Fuente: Adaptada de Palau *et al.* ⁽⁸³⁾.

En cuanto a la respuesta de la FC al entrenamiento, en el grupo de EMI se observó un aumento estadísticamente significativo tanto de la

Resultados

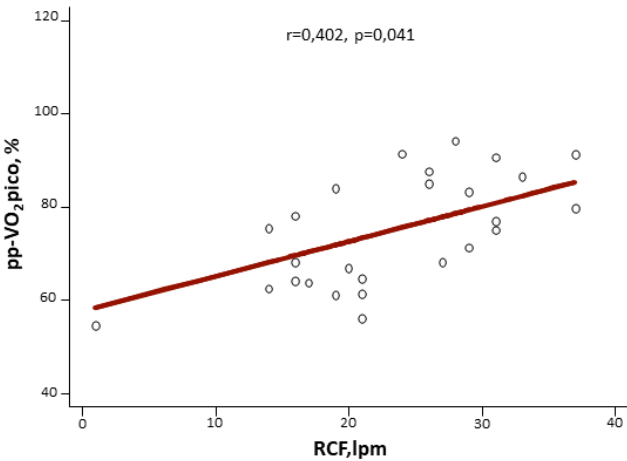
FCmáxima ($D + 11,42$; IC 95 %, 0,33-22,5; $p = 0,044$) como del IxC ($\Delta + 0,13$, IC 95 %, 0,01-0,26; $p = 0,046$) en comparación con el grupo MCH.

No obstante, no hubo diferencias significativas con el tratamiento en la FC-reposo en el grupo de EMI en comparación con el grupo de MCH a las 12 semanas ($D-3,85$; IC 95 %, -15,8 a 8,06; $p = 0,509$).

5.3.5 Recuperación de la frecuencia cardíaca en el primer minuto (RFC1)

Cuando evaluamos la asociación entre la RFC1 y el $pp\text{-}VO_2$ pico inicial, se observó una correlación moderadamente positiva ($r=0,402$, $p=0,041$) (**Figura 17**).

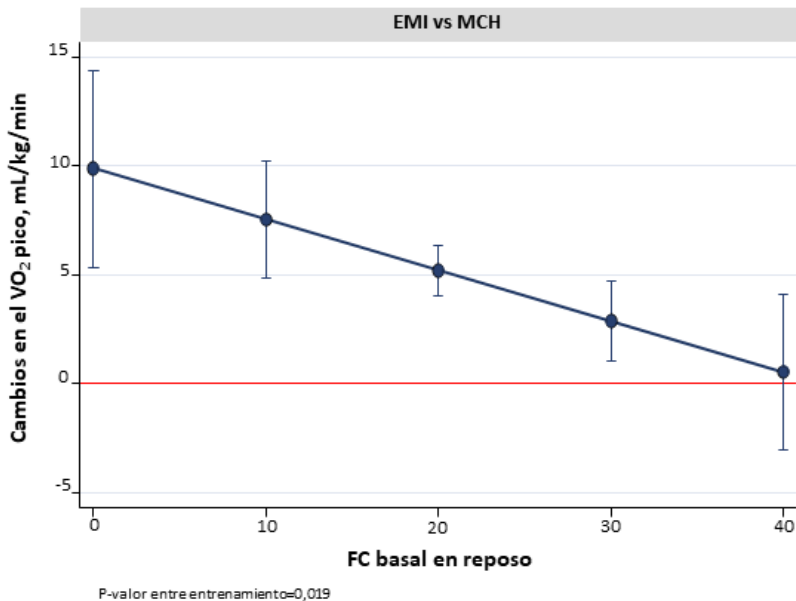
Figura 17. Correlación entre RFC1 y $pp\text{-}VO_2$ pico



Fuente: Elaboración propia.

Al analizar la relación entre la RFC1 inicial y el cambio en el VO_2pico después del EMI, se encontró que los/as pacientes con niveles más bajos de RFC1 al inicio experimentaron un incremento más significativo en el VO_2pico ($p=0,019$). (**Figura 18**).

Figura 18. Cambios en VO_2pico en función de RFC1 en el grupo EMI en comparación con el grupo MCH

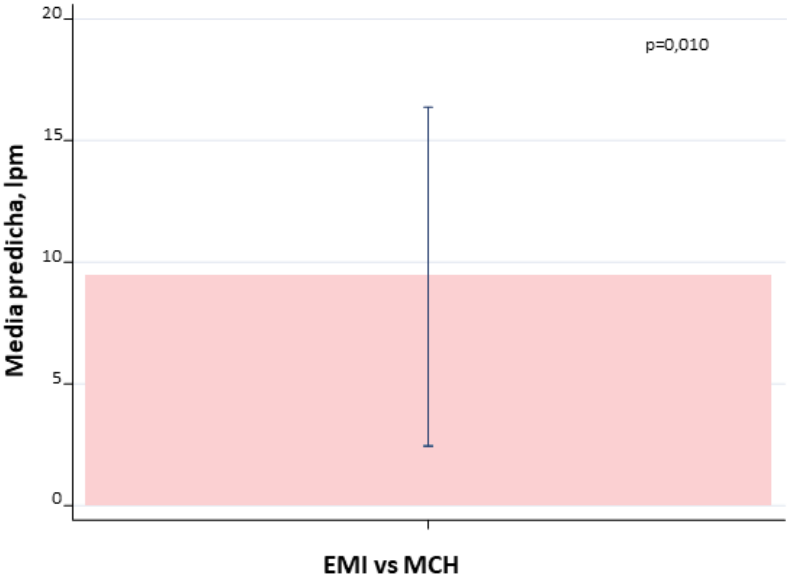


Fuente: Elaboración propia

Resultados

Por último, se observó un incremento de RFC1 tras las 12 semanas en el grupo de EMI en comparación con el grupo de MCH ($\Delta +9,39$ lpm, IC 95 %= $2,4-16,4$, $p =0,010$), (**Figura 19**).

Figura 19. Cambios en RFC1 en el grupo EMI en comparación con el grupo MCH



Fuente: Elaboración propia

6. DISCUSIÓN

Discusión

6.1. Impacto socioeconómico del CP/LC

Desde el inicio de la pandemia por COVID 19, la prevalencia del CP/LC ha ido en aumento. Hasta la fecha, ningún tratamiento médico ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la fatiga y la disnea, (principales síntomas del CP/LC) asociadas a la pérdida de capacidad funcional ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Por este motivo surge la necesidad de buscar estrategias terapéuticas dirigidas a estos/as pacientes.

Los avances importantes en la elaboración de vacunas y de estrategias de prevención de la infección aguda por SARS-CoV-2 podrían ayudar a reducir los casos de CP/LC⁽⁸⁴⁾. No obstante, se espera un aumento en la prevalencia de los casos de CP/LC a pesar de los diferentes avances farmacológicos, en parte debido a la presencia de otras comorbilidades⁽⁸⁴⁾. Ante esta previsión, surge la necesidad de desarrollar estrategias seguras y efectivas basadas en la evidencia para el abordaje terapéutico de estos pacientes.

Las pautas actuales de rehabilitación en pacientes CP/LC se basan principalmente en las opiniones de expertos y en datos observacionales donde se sugiere un enfoque supervisado e individualizado. Por lo tanto, es crucial explorar intervenciones de rehabilitación respaldadas por evidencia

Discusión

científica para garantizar un abordaje terapéutico adecuado para estos/as pacientes.

En el momento en el que se inició este estudio, ningún trabajo previo había evaluado el efecto del EMI sobre los pacientes con CP/LC. No obstante, estudios anteriores sí que habían aportado evidencia del efecto del EMI sobre el control autonómico en diferentes poblaciones: mujeres mayores sanas ⁽⁸⁷⁾, adultos con hipertensión esencial ⁽⁵⁷⁾, EPOC ⁽⁸⁸⁾, Parkinson ⁽⁸⁹⁾, diabetes ⁽⁶⁴⁾ e insuficiencia cardíaca ⁽⁹⁰⁾. Pese a que estos estudios no exploraron los mecanismos por los cuales el EMI mejoró la respuesta autonómica, los/as investigadores/as apuntaron a que cambios en la frecuencia respiratoria y el volumen tidal en reposo podrían ser el elemento que relacionara la EMI con la disautonomía.

Los resultados de este trabajo indican los efectos beneficiosos que una estrategia domiciliaria del EMI en pacientes con CP/LC puede ofrecer en términos de mejora de la capacidad funcional. Además, nuestros resultados han ayudado a dilucidar los mecanismos fisiopatológicos del mismo. Además, al tratarse de un programa domiciliario permite reducir la carga asistencial y económica del sistema pudiéndose beneficiar un número mayor de pacientes.

6.2. Beneficios de la rehabilitación en pacientes con CP/LC

En una revisión sistemática y metaanálisis ⁽⁸⁴⁾ realizado posteriormente al estudio principal que sustenta esta tesis, en el que se incluyeron investigaciones publicadas desde enero de 2020 a febrero de 2023, se estudiaron los efectos de diferentes tipos de entrenamiento (EMI, entrenamiento de fuerza y ejercicio aeróbico; solos o combinados entre ellos) sobre la capacidad funcional ^(87,91–96), la fatiga ^(91,92,97–99), la fuerza muscular y resistencia de miembros inferiores ^(98–101), la función respiratoria ^(92–94,96,98,102,103), la disnea ^(62,92,96,97,99,101–104) y la calidad de vida ^(62,92,96,98,104).

En dicho trabajo ⁽⁸⁴⁾, se observó que los/as pacientes sometidos/as a cualquier programa de rehabilitación experimentaron una mejora significativa en la capacidad funcional, la disnea y la calidad de vida en comparación con los pacientes sometidos a MCH. El análisis mostró de manera sólida que las intervenciones de rehabilitación tenían una probabilidad mayor (entre el 85 % y el 99 %) de ser superiores al MCH en todos los resultados. Además, las intervenciones de rehabilitación se asociaron con una mayor probabilidad (entre el 84 % y el 95 %) de alcanzar el umbral predefinido como Diferencia Mínimamente Importante (DMI)

Discusión

entre grupos para las variables capacidad funcional, fuerza y resistencia de miembros inferiores, calidad de vida y disnea. En lo que respecta a los efectos de la rehabilitación sobre la fatiga, no se extrajeron conclusiones sólidas debido, principalmente, a la falta de consistencia en el método de medición.

En concreto, los programas de rehabilitación se asociaron con una mejora de la capacidad funcional en comparación con el MCH (diferencias medias estandarizadas, DME de -0,56; IC 95 %, -0,87 a -0,22). Además, demostraron ser superiores con una probabilidad del 99.6 % y se asociaron con una probabilidad del 95 % de alcanzar el umbral de MID en comparación con los controles (MCH).

No obstante, existe una diferencia clave entre el estudio principal de esta tesis y los estudios anteriormente mencionados para la variable capacidad funcional ^(84,91,92,94-96,101). Mientras que nuestro trabajo evaluó el objetivo principal -capacidad funcional máxima- mediante la ergoespiometría, considerada el *gold standard* de medición de esta variable, en todos los estudios anteriormente mencionados, dicha variable se midió con el test de 6 minutos marcha, el cual ofrece medidas submáximas de mejora de la capacidad funcional.

En un estudio realizado por Colas *et al.* ⁽⁸⁶⁾ se sometió a pacientes con CP/LC a un protocolo de rehabilitación física multidisciplinario de cuatro semanas consistente en tres sesiones semanales de dos horas (consistente en 90 minutos de ejercicio aeróbico y 30 minutos de ejercicio de resistencia) y una sesión de educación terapéutica sobre el manejo de síntomas (entre los que se incluyó la fatiga). Este grupo intervención (n=38) se comparó con otros dos grupos compuestos por pacientes con enfermedad arterial coronaria (n = 38) y fibromialgia (n = 38), dos poblaciones para las cuales los beneficios del ejercicio ya han sido ampliamente descritos. La eficacia del entrenamiento con ejercicio se evaluó mediante una prueba de esfuerzo cardiopulmonar, una dinamometría de mano y un registro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo (decúbito supino) antes y después del programa de rehabilitación. El estudio mostró que la rehabilitación mediante ejercicio mejoró la capacidad cardiovascular y muscular en pacientes con CP/LC ($p < 0,001$), pero no se obtuvo un efecto significativo en la función autonómica. Además, en este estudio se observó que los/as pacientes con CP/LC experimentaron un mayor incremento en el VO_2 pico en comparación con los/as pacientes coronarios después de la intervención ($p = 0,046$) siendo la ganancia para el grupo con CP/LC de

Discusión

18±19 % puntos frente a 10±16 % puntos del grupo de pacientes coronarios.

A diferencia de este último trabajo, nuestro trabajo, en el que se evaluó exclusivamente los efectos del EMI, sí se ha mostrado mejoría significativa para las variables de función autonómica (FC basal y la RFC1).

6.3. Efectos del EMI sobre la capacidad funcional y calidad de vida.

En la revisión sistemática y metaanálisis realizada por Chen *et al.* ⁽⁸⁵⁾ se estudiaron los beneficios del EMI sobre las variables VO₂pico, presión inspiratoria máxima (PIM), capacidad funcional medida con la prueba de 6 minutos marcha (6MM), volumen espiratorio forzado en el primer segundo predicho (FEV1%pred), y calidad de vida (QoL). Se encontraron mejoras significativas para variables VO₂pico (DM: 4,54; IC 95 %: 1,79–7,30; Z = 3,32; I² = 0; p = 0,001), PIM (DM: 21,43; IC 95 %: 1,33–41,52; Z = 2,09; I² = 90 %; p = 0,04), distancia recorrida en el 6MM (DM: 40,13; IC 95 %: 24,92–55,35; Z = 5,17; I² = 0; p < 0,00001) y

FEV1%pred (DM: 8,73; IC 95 % 3,07–14,39; $Z = 3,02$; $p = 0,002$), mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para las variables QoL (DME: 0,70; IC 95 %: 0,37–1,03; $Z = 4,15$; $I_2 = 89\%$; $p = 0,32$).

Las diferencias principales entre la revisión sistemática y metaanálisis de Chen *et al.* ⁽⁸⁵⁾ y el trabajo principal que sustenta esta tesis radica en la diferencias encontradas en calidad de vida. Mientras que Chen *et al.*, no encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable calidad de vida, en esta tesis, sí que se encontraron diferencias para dicha variable entre el grupo control y el grupo intervención para los parámetros actividades habituales ($-0,31$, IC 95 % $-0,54$ a $-0,07$, $p = 0,013$) y ansiedad/depresión ($-0,53$, IC 95 % $-0,67$ a $-0,40$, $p < 0,001$). Por lo tanto, esta es la primera investigación que consigue mejorar la calidad de vida de personas con CP/LC tras un programa domiciliario de EMI de 12 semanas.

6.4. Efectos del EMI sobre parámetros subrogados de disfunción autonómica

La disfunción autonómica es una de las principales hipótesis que respalda la persistencia de los síntomas en los/as pacientes con CP/LC ^(105–108). Para explicar la disfunción autonómica en estos/as pacientes inicialmente se sugirió la presencia de incompetencia cronotrópica o la recuperación inadecuada de la FC medidas con PECP ^(109,110). Hasta el momento, el análisis de la variabilidad de la FC ha supuesto una herramienta clave para conocer la respuesta del SNA y evaluar de manera objetiva su alteración. En esta tesis, se ha podido evaluar de manera dinámica la respuesta de la FC (IxC, FCr, FC basal y RFC1) mediante prueba de esfuerzo y ver su implicación en la disautonomía.

En 2022, Marques *et al.* ⁽¹¹¹⁾ publicaron un estudio en el cual compararon la variabilidad de la FC entre pacientes con CP/LC y pacientes sanos/as. Sus resultados mostraron una reducción de la variabilidad de la FC global, un aumento de la modulación simpática y una disminución de la modulación parasimpática en los pacientes con CP/LC. En una revisión sistemática llevada a cabo por Suh *et al.* ⁽¹¹²⁾ donde se incluyeron 2197 pacientes, se encontraron evidencias de una disminución de la actividad

128

parasimpática en reposo en los pacientes con CP/LC, objetivada mediante un FC en reposo elevada que se relacionó con mayor actividad simpática en reposo. En esta línea, en el estudio *post-hoc* realizado en esta tesis, se observó que el grupo EMI presentó un mayor aumento del VO_2pico en aquellos/as pacientes con FC en reposo más elevada ($p = 0,011$). Además, en cuanto a la respuesta de la FC en grupo EMI en comparación con el grupo MCH, se observó un aumento estadísticamente significativo tanto en la FC pico como en el IxC ($D + 11,42$; IC 95 %, 0,33-22,5; $p = 0,044$ y $D + 0,13$, IC 95 %, 0,01-0,26; $p = 0,046$, respectivamente). Estos hallazgos evidencian que la FC en reposo basal se relaciona con la respuesta máxima de la capacidad aeróbica en el EMI y, también, muestran una mejora significativa de la respuesta de la FC al ejercicio.

Estos datos sugieren que el EMI juega un papel importante en mejorar el equilibrio simpático-vagal y podría normalizar la respuesta simpática en reposo ^(113–115). Krüerke *et al.* ⁽¹¹⁶⁾ mostraron, en un estudio con 31 participantes, que la respiración dirigida sin carga mejoraba la sensibilidad del barorreceptor arterial en pacientes hipertensos. Además, para este mismo perfil de pacientes, en un estudio realizado por Anderson *et al.* ⁽¹¹⁷⁾, donde se incluyeron 40 pacientes, el entrenamiento mediante

Discusión

respiración dirigida sin carga redujo la frecuencia respiratoria e incrementó el volumen tidal. Así mismo, en el estudio realizado por Rodrigues *et al.* ⁽⁸⁷⁾, se observó que el EMI modificó la respuesta de la FC en mujeres mayores sanas.

Todo esto sugiere que la variación de la FC que ocurre durante la respiración (arritmia sinusal respiratoria, ASR, la cual se considera un reflejo primario) y su interacción con los barorreceptores, que detectan cambios en la presión arterial y envían señales al cerebro, podrían explicar el mecanismo por el cual se regula la FC y la presión arterial produciendo una interacción compleja entre los sistemas cardiovascular y respiratorio. La evidencia previa propone que el EMI podría tener la capacidad de influir en la actividad vagal cardíaca a través de la modulación de la FC y la integración con los mecanismos de control de la presión arterial (barorreflejo) ⁽¹¹⁸⁾. Además, los datos del estudio realizado por Karemaker *et al.* ⁽¹¹⁸⁾, sugieren que la interacción entre ASR y el barorreceptor podría ser el resultado de la integración cardiorrespiratoria, donde la frecuencia respiratoria y el volumen tidal desempeñan un papel clave y subyacente en los cambios en el control vagal cardíaco producido tras el EMI ⁽¹¹⁸⁾.

Tanto la ASR como el ergorreflejo del diafragma son parte de la compleja interacción entre la respiración y el sistema cardiovascular y juegan un papel importante en la regulación del ritmo cardíaco y la adaptación del cuerpo a las demandas respiratorias y metabólicas ^(118,119). En este sentido, el EMI, al fortalecer los músculos inspiratorios ha mostrado ser capaz de mejorar la capacidad pulmonar y la eficiencia respiratoria, influyendo en la respuesta del corazón a la respiración, y, por tanto, en la variabilidad de la FC asociada a la ASR ⁽¹¹⁸⁾. Además, se ha observado que el EMI, al fortalecer el diafragma y otros músculos respiratorios, puede aumentar la capacidad de contracción del músculo diafragmático, así como su capacidad para enviar señales nerviosas al SNC (ergorreflejo), lo que puede resultar en una respuesta cardiovascular más efectiva durante la actividad respiratoria ⁽¹¹⁹⁾.

En el análisis *post hoc* del estudio principal que sustenta esta tesis se evaluó el efecto del EMI en función de la FC basal y la RFC1. El efecto del EMI sobre estos dos parámetros subrogados de disautonomía nos ayuda a comprender los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en estos/as pacientes. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos en trabajos previos ^(57,87-89), en los cuales se ponía el foco en el efecto del EMI sobre la

Discusión

variabilidad de la frecuencia cardíaca. En dichos trabajos, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca así como valores de frecuencia cardíaca basal elevados, se relacionaron con la modulación vagal del corazón y con la respiración ^(120,121). En este sentido, el patrón respiratorio demostró tener una fuerte influencia en la respuesta vagal cardíaca ⁽¹²⁰⁾. Se observó que, a diferencia del entrenamiento aeróbico, el EMI, produjo cambios en el control autonómico e indujo plasticidad a corto plazo del acoplamiento cardiorrespiratorio ⁽¹²²⁾. En el estudio de Rodrigues *et al.* ⁽⁸⁷⁾, se demostró que el EMI en mujeres mayores también influyó en el acoplamiento cardiorrespiratorio con un efecto sobre la variabilidad de la FC mediada por el nervio vago en reposo.

Por todo ello, postulamos que el EMI es un tratamiento sencillo pero que es capaz de mejorar la capacidad aeróbica en los/as pacientes con CP/LC, especialmente en aquellos/as con una FC en reposo más elevada. En concreto, en nuestro análisis se observó que lo/as pacientes con una FC en reposo más alta y una mayor mejora en la capacidad funcional fueron principalmente hombres con un IMC más bajo. Por lo tanto, a pesar de la falta de comprensión actual sobre los mecanismos precisos mediante los cuales el EMI mejora la capacidad funcional en personas con CP/LC, los

resultados aquí presentados sugieren que el EMI (a través de la modulación de autonómica cardíaca y periférica) puede mejorar la respuesta de la FC al ejercicio y el ergorreflejo mejorando, a corto plazo, la tolerancia al ejercicio.

6.5. Limitaciones del estudio

En este estudio, existen varias limitaciones que conviene reconocer. En primer lugar, se trata de un estudio realizado en un único centro y esto podría afectar a la representatividad y a la generalización de los resultados. Además, aunque se alcanzó el tamaño muestral calculado para evaluar el objetivo principal, se trata de un tamaño muestral pequeño, hecho que se asocia con un mayor riesgo de introducir un sesgo ya que limitaría la capacidad para identificar diferencias o efectos significativos en los objetivos secundarios. Por último, todos los pacientes incluidos en el estudio habían sufrido un ingreso por neumonía asociada a SARS-CoV-2, hecho que pudiese limitar su validez externa para otros/as pacientes con infecciones previas más leves. Asimismo, sería interesante poder analizar los efectos del EMI en función del sexo de los participantes y de su IMC.

Discusión

Otra de las limitaciones sería que se trata de un programa no supervisado de EMI y esto podría asociarse a una incorrecta ejecución de la fisioterapia respiratoria en el domicilio y a una menor adherencia en comparación con los programas supervisados. Para mitigar este efecto se programaron visitas semanales con la fisioterapeuta en las cuales se medía la PIM, se comprobaba el correcto cumplimiento y ejecución de la técnica y se motivaba a los/as pacientes a la realización de los ejercicios.

En futuros trabajos, se podrían abordar estas limitaciones mediante la realización de un estudio multicéntrico, con un mayor tamaño muestral en el que se incluyan pacientes con CP/LC sin necesidad de haber ingresado previamente por neumonía asociada a SARS-CoV-2.

7. CONCLUSIONES

Conclusiones

En este ensayo clínico aleatorizado, unicéntrico y simple-ciego para el/la investigador/a, en el que se incluyeron pacientes con Covid persistente/*Long Covid* (CP/LC) tras un ingreso por una neumonía causada por SARS-CoV-2 en los tres meses previos, hemos podido obtener las siguientes conclusiones sobre los efectos de un programa de entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI) domiciliario de 12 semanas como tratamiento:

1. El EMI domiciliario a los tres meses se asoció con una mejoría de la capacidad funcional y la calidad de vida.
2. La mejora en la capacidad funcional observada en este trabajo fue evaluada de forma objetiva mediante una prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima mediante análisis del consumo pico de oxígeno (VO_{2pico}).
3. Se observó una mejora de los parámetros de calidad de vida en el grupo de intervención, evaluada a través del cuestionario de EuroQol Five-Dimensional Questionnaire, Three-Level Version (EQ-5D-3L).

Conclusiones

4. Se observó una asociación entre la frecuencia cardíaca (FC) basal elevada y el incremento del VO_2pico durante la realización de una PECP.
5. No se encontraron diferencias entre el grupo EMI y el grupo de manejo clínico habitual (MCH) para la variable VE/VCO_2 después de 12 semanas. Estos hallazgos podrían ser debidos a que el tamaño muestral calculado sólo pudiera evaluar cambios en el objetivo primario (VO_2pico).
6. Los/as pacientes asignados/as al grupo EMI mostraron un aumento significativo en la respuesta de la frecuencia cardíaca al ejercicio, evaluada mediante el índice cronotrópico (Ix_C).
7. Existe una correlación positiva moderada entre la recuperación de la frecuencia cardíaca al primer minuto tras ejercicio (RFC_1) y el VO_2pico inicial. Además, al analizar la asociación entre la RFC_1 inicial y el cambio en el VO_2pico después del programa EMI domiciliario, se observó que los/as pacientes con niveles más bajos de RFC_1 al inicio experimentaron un mayor aumento en el VO_2pico . También se observó un aumento en la RFC_1 después de

las 12 semanas en el grupo de EMI en comparación con el grupo MCH.

8. Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados, y dilucidar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes responsables de estos beneficios.

Conclusiones

8. ANEXO 1: CEIM favorable



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Don Julio Palmero da Cruz, Secretario Técnico del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico Universitario de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de comisión ordinaria (Acta nº371), de fecha 29 de julio de 2021, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación:

Nº DE ORDEN: 2021/226

TITULO: Efectos del entrenamiento de la musculatura inspiratoria en pacientes sintomáticos tras un ingreso por COVID-19

PROTOCOLO: versión 1 de fecha 30 de junio de 2021

HIP/CI: versión 1 de fecha 30 de junio de 2021

PROMOTOR: Interno

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE**

Este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la Dra. Patricia Palau y la Dra. Cruz González, en el Servicio de Cardiología y Neumología, como investigadoras principales, acordando que reúnen las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación biomédica.

Valencia, a 29 de julio de 2021
Firmado por JULIO PALMERO DA
CRUZ - NIF:22907961F el día
02/08/2021 con un certificado
emitido por ACCVCA-120

Fdo. : Don Julio Palmero da Cruz

9. ANEXO 2: Diseño del estudio

Open Access

Respiratory research

BMJ Open
Respiratory
Research

Effect of a home-based inspiratory muscular training programme on functional capacity in patients with chronic COVID-19 after a hospital discharge: protocol for a randomised control trial (InsCOVID trial)

Patricia Palau ¹, Eloy Domínguez ², Clara Sastre,¹ M Luz Martínez,³ Cruz Gonzalez,⁴ Elvira Bondía,⁴ Crstina Albiach,⁵ Julio Núñez,¹ Laura López⁶

To cite: Palau P, Domínguez E, Sastre C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscular training programme on functional capacity in patients with chronic COVID-19 after a hospital discharge: protocol for a randomised control trial (InsCOVID trial). *BMJ Open Respir Res* 2022;9:e001255. doi:10.1136/bmjresp-2022-001255

PP and ED contributed equally.

Received 20 March 2022
Accepted 27 June 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Patricia Palau;
patri.palau@gmail.com

ABSTRACT

Introduction Exercise intolerance and fatigue are the most common symptoms in patients with chronic COVID-19 after hospital discharge. Supervised exercise training programmes improve symptoms, but scarce research has been done on home-based exercise programmes on the maximal functional capacity for discharged symptomatic COVID-19 patients. This study evaluates whether a home-based inspiratory muscle training (IMT) programme improves maximal functional capacity in chronic COVID-19 after hospital admission. **Methods and analysis** This single-centre, assessor-blinded randomised controlled trial, powered for superiority, seeks to evaluate maximal functional capacity as the primary endpoint. A total of 26 eligible patients with a previous admission for acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia (>3 months after hospital discharge) will be randomised (1:1) to receive a 12-week programme of IMT versus usual care alone. A blinded assessor will measure outcomes at baseline and after the intervention (12 weeks). An analysis of variance will be used to compare continuous outcomes among the two-intervention groups. As of 21 March 2022, eight patients have been enrolled.

Ethics and dissemination The research ethics committee (Comité Ético de Investigación con Medicamentos de l'Hospital Clínic Universitari de València) approved the protocol following the principles of the Declaration of Helsinki and national regulations (Approval Number: 021/226). Findings will be published in peer-reviewed journals and conference publications.

Trial registration number NCT05279430.

INTRODUCTION

Chronic COVID-19 is a common heterogeneous syndrome characterised by persistent symptoms beyond 3 months of COVID-19 infection that predominantly affects women and postdischarged patients.¹ The most common reported symptoms among chronic

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ Home-based programmes' feasibility and clinical utility on maximal functional capacity and quality of life in chronic COVID-19 are small or even absent, particularly in more symptomatic postdischarged patients.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ This study will add information about the effects of a home-based inspiratory training programme on maximal functional capacity in symptomatic patients with a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia beyond 3 months.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ If this study demonstrates that home-based inspiratory muscle training programmes effectively improve exercise tolerance and symptoms of chronic COVID-19, it will offer an accessible physical therapy model, requiring minimal resources.

COVID-19 patients are fatigue and dyspnoea.^{1–3} Compared with control individuals matched for age, sex and comorbidities, patients with chronic COVID-19 have significantly impaired exercise capacity.⁶ One of the most common findings in pulmonary function tests at long-term follow-up was a reduced diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) in patients with chronic COVID-19 who recover from an acute infection requiring hospitalisation.⁷

Along this line, current evidence from supervised exercise training programmes^{8–9} and unsupervised training programmes¹⁰ supports the beneficial effect of physical therapies on chronic COVID-19. Nevertheless, the

BMJ

Palau P, et al. *BMJ Open Respir Res* 2022;9:e001255. doi:10.1136/bmjresp-2022-001255



Open access

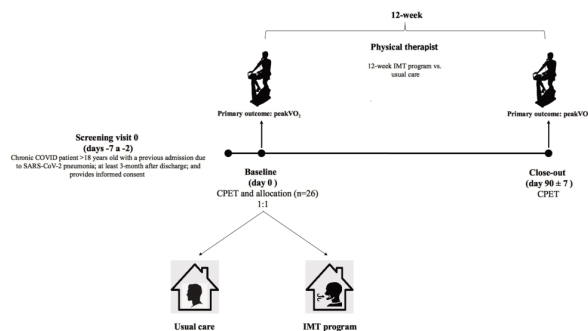


Figure 1 Flow chart for patient inclusion and follow-up. CPET, cardiopulmonary exercise testing; IMT, inspiratory muscle training; peakVO₂, peak oxygen consumption at maximal exercise.

feasibility and clinical utility of home-based programmes on maximal functional capacity in chronic COVID-19 are small or even absent, particularly in more symptomatic postdischarged patients. Therefore, this randomised controlled study aims to evaluate the effect of a 12-week home-based inspiratory muscle training programme (IMT) on maximal functional capacity and quality of life (QoL) in patients with chronic COVID-19 recovering from an acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia requiring hospitalisation.

METHODS

Study design

This study is designed as a prospective, controlled, randomised, two-armed, efficacy trial of symptomatic patients with a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia beyond 3 months. The study will be conducted in a single centre in Spain. A summary of the study design is described in figure 1. Discounting the time due to staggered entry, the total duration of a patient's follow-up will be 3 months. In addition, this protocol follows Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials guidelines.¹¹ The study registration was in March 2022.

Study population sampling

Candidate patients will be selected from the post-COVID Pneumology outpatient clinics of the Hospital Clínico Universitario of Valencia. The eligibility of candidate patients will be based on the following inclusion criteria: (1) symptomatic adult >18 years old with a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia; (2) at least 3 months after discharge and (3) provide informed consent.

Exclusion criteria will be: (1) inability to perform a maximal baseline exercise test; (2) structural heart disease, valve heart disease or diastolic dysfunction estimated by two-dimensional echocardiography; (3) previous ischaemic heart disease, heart failure, myocardiopathy or myocarditis; (4) effort angina or signs of ischaemia during cardiopulmonary exercise testing (CPET); (5) significant primary pulmonary disease, including a history of pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary disease or chronic obstructive pulmonary disease; (6) treatment with digitalis, calcium channel blockers, β -blocker or ivabradine; (7) chronic kidney disease (glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²); (8) patients with pacemakers or previous history of atrial fibrillation; (9) autoimmune, inflammatory or active neoplastic disease; (10) anaemia and (11) pregnancy.

Enrolment, allocation and concealment

A schedule of enrolment, interventions, and procedures along the visits is summarised in table 1. After reviewing the inclusion/exclusion criteria, signing the informed consent form, and finishing the baseline assessment, patients will be randomly allocated (in a 1:1 ratio) to receive: (1) a home-based 12-week programme of IMT or (2) usual care (UC) by a computer-generated randomisation scheme. Due to the nature of the intervention (physical therapy programme), it will not be possible for blind participants and respiratory physiotherapists to the intervention. Therefore, all the evaluators of the primary and secondary outcomes (two pulmonologists, three cardiologists and one nurse) will be blinded to group allocation.

Open access						
Table 1 Schedule of enrolment, interventions and assessments						
Visits	Study period					
	Screening	Baseline	Physical therapist (first visit)	Physical therapist (training)	Physical therapist (last visit)	Close-out
Timepoint	– 7 to –2 days	Day 0	Day 1 (±3)	Days 1–90 (weekly)	Day 90 (±5)	Day 90 (±7)
Enrolment						
Eligibility screen	x					
Informed consent	x					
Medical history		x				
Physical examination		x				
Pulmonary function test	x					
CPET		x				
Echocardiography		x				
Health-related QoL		x				
Blood sample		x				
Allocation		x				
Interventions						
Usual care			x		x	
IMT programme			x	x	x	
Assessments						
PeakVO2		x				x
VE/VCO2 slope		x				x
Chronotropic response		x				x
Health-related QoL		x				x
Inspiratory Muscle Strength test			x	x	x	
CPET, cardiopulmonary exercise testing; IMT, inspiratory muscle training; QoL, quality of life; VE/VCO2 slope, ventilatory efficiency.						

Visits and interventions

Screening and baseline visit

After reviewing the inclusion/exclusion criteria and signing the informed consent form (Screening visit), a comprehensive medical history, physical examination, anthropometry and examination tests will be performed by two blinded cardiologists to patients' allocation groups (baseline visit). The examination tests will include an ECG, two-dimensional transthoracic echocardiography, a CPET, QoL assessment by EQ-5D-3L (EuroQoL Five-Dimensional Questionnaire, Three-Level Version) instrument, pulmonary function tests and blood samples for a panel of baseline biomarkers.

Finally, if the patient rules out all the exclusion criteria (including a valid CPET without signs of ischaemia) will be randomised in a 1:1 ratio to one of the following interventions: (1) a home-based 12-week programme of IMT or (2) UC.

Intervention

UC group

Patients allocated to this arm will not receive any physical therapy. Patients allocated to this arm will be checked at the physical therapist's first visit (at day 1±3) and last visit (at day 90±5) by a physiotherapist who will measure their maximal inspiratory pressure (MIP).

IMT group

Patients allocated to the IMT arm will be instructed to train at home twice daily, for 20 min each session, and for 12 weeks using a threshold inspiratory muscle trainer (Threshold IMT, Respironics). At the physical therapist's first visit (at day 1±3), a respiratory physiotherapist will instruct and educate patients to maintain diaphragmatic breathing during the training period. MIP will be measured during each physical therapist visit (first visit—day 1±3, training sessions—weekly—and last visit—day 90±5). After the first visit, the subjects will start home-based inspiratory training at a resistance equal to 25%–30% of MIP for 1 week. Then, the respiratory therapist will

Open access



examine the patients at weekly intervals by checking the diary card and measuring their MIP. The resistance will be modified each session according to 25%–30% of their MIP measured.

Close-out visit

Two blinded cardiologists will evaluate all patients at 12 weeks after randomisation. Additional visits based on the clinical status will be permitted. Evaluation will include medical history, physical examination, anthropometry, CPET and QoL (EQ-5D-3L). The flow chart is summarised in figure 1.

Additional visits will be permitted according to the patient's clinical status and will be registered.

Study procedures

Cardiopulmonary exercise testing

Maximal functional capacity will be evaluated using incremental and symptom-limited CPET (Vyntux, Jaeger) on a bicycle ergometer, beginning with a workload of 10 W and gradually increasing in a ramp protocol of 10 W increments every 1 min. We will define maximal functional capacity as the point when the patient stops pedalling because of symptoms and the respiratory exchange ratio is ≥ 1.05 . Patients will be monitored with 12-lead ECG and blood pressure measurements every 2 min during exercise. Gas exchange data and cardiopulmonary variables will be averages of values taken every 10 s. Peak oxygen consumption (peakVO_2) will be defined as the highest value 30 s average of oxygen consumption (VO_2). Once peakVO_2 is obtained, we will calculate its percent of predicted peakVO_2 ($\text{peakVO}_2\%$), defined as the percentage of predicted peakVO_2 adjusted for sex, age, exercise protocol, weight and height according to the Wasserman/Hansen standard prediction equation. The anaerobic or ventilatory threshold will be defined as the point at which the ventilatory equivalent for oxygen (VE/VO_2) is lower, followed by a progressive increase.

The ventilatory efficiency will be determined by measuring the slope of the linear relationship between minute ventilation (VE) and carbon dioxide production (VCO_2) across the entire course of the exercise (VE/VCO_2 slope). It will be considered normal if the VE/VCO_2 slope is <30 . In addition, the oxygen uptake efficiency slope will be analysed. Hypocapnia will be defined as a resting end-tidal CO_2 (PetCO_2) below the lower limit of normal (<35 mm Hg).

We will review all data about VE versus time, respiratory rate (RR) and tidal volume versus VE (mL/min).

Blunted heart rate (HR) response during a maximal CPET will be defined as a chronotropic index <0.8 (chronotropic index = $[\text{HR}_{\text{peak exercise}} - \text{HR}_{\text{rest}}] / [(220 - \text{age} - \text{HR}_{\text{rest}})]$).

Each subject will undergo two CPET (at baseline and 12 weeks).

Pulmonary function test

Pulmonary function tests will be performed, including forced vital capacity, forced expiratory volume at the first second of exhalation and DLCO.

Each subject will undergo one examination (at baseline).

Echocardiography

A two-dimensional Doppler echocardiogram will be performed under resting conditions. Each subject will undergo one examination (at baseline). All parameters, including tissue Doppler parameters, are measured according to the European Society of Echocardiography.¹²

Inspiratory muscle strength test

MIP will be obtained using a hand-held respiratory mouth pressure metre (electronic manometer-ELKA, PM15). With a nose clip, patients will be instructed to breathe through a mouthpiece only during inspiration. The MIP values will be obtained in a standing position by inspiration from residual volume. At each visit, the MIP will be repeated within a 1 min interval until three technically satisfactory and reproducible measurements are obtained (variation of $\sim 10\%$).

Health-related QOL

EQ-5D-3L instrument will be used to assess the impact of the intervention on QoL.¹³ Each subject will undergo two tests (at baseline and 12 weeks).

Blood sample

One blood sample (at baseline) will be collected under standardised conditions. We will evaluate baseline haemoglobin, renal function, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and C reactive protein levels.

Outcomes

The primary endpoint of the study is the 3-month change in peakVO_2 .

The secondary endpoints are (1) 3-month changes in QoL assessed by EQ-5D-3L, (2) 3-month changes in VE/VCO_2 slope and (3) 3-month changes in chronotropic response during CPET.

Sample size calculation

The study's null hypothesis is that there are no differences between all study-group means for the primary endpoint. This study's sample size determination assumes two-sided testing at the 0.05 significance alpha level. The effect size for the primary endpoint is based on data from two randomised control studies that evaluated the effects of 12 week IMT programmes on (1) middle-aged diabetic patients with peripheral neuropathy with obstructive sleep apnoea¹⁴ and (2) patients with heart failure and preserved ejection fraction.¹⁵ Based on these previous


Table 2 Baseline characteristics of the included patients

Demographic and clinical variables at admission		
Age, years	54 (43–55)	
Women, %	62.5	
Length of stay, days	12 (6–16)	
Abnormal X-rays or CT, n (%)	8 (100)	
Received steroids, n (%)	8 (100)	
Received antibiotics, n (%)	8 (100)	
Received oxygen therapy, n (%)	8 (100)	
Received remdesivir, n (%)	6 (75)	
Received tocilizumab, n (%)	4 (50)	
Required intubation, n (%)	1 (12.5)	
Clinical, echocardiographic, laboratory and pulmonary parameters		
Time to tests after discharge, days	336 (315–394)	
BMI, kg/m ²	29 (26.5–30.5)	
FEV1, %	61.2±4	
Structural heart disease, n (%)	0 (0)	
Valvular heart disease, n (%)	0 (0)	
DLCO, %	65.5 (62.5–68.5)	
Haemoglobin,g/L	138 (138–150)	
NT-pro-BNP, pg/mL	25.5 (15–35)	
CRP, mg/L	3.2 (1.1–6.5)	
CPET Variables	Rest	Peak exercise
Workload, W		95.5 (83–124)
Exercise time, min		9 (8.4–12)
HR, bpm	76±12.9	146±16.7
Chronotropic index*		0.76±0.17
SBP, mm Hg	118.1±9.2	155.8±20.2
RR, breaths/min	16±3.3	28±5.5
Breathing reserve >30%, n (%)		8 (100)
VE, L/min	11.5 (10–13)	45.5 (42–73)
O ₂ desaturation during CPET, n (%)		8 (100)
RER		1.13±0.34
Reached VT, n (%)		8 (100)
PeakVO ₂ , mL/kg/min		17.2±3.8
PeakVO ₂ %, %		74.2±12.2
VO ₂ AT, mL/kg/min		10.6±2.4
PetCO ₂ , mmHg	33.5 (30.5–35.5)	38.6 (36.5–40.5)
VO ₂ pulse, mL/beat		10.1 (8.4–10.4)
VE/VCO ₂ slope		31.2±5.3
OUES, mL/min		1670 (1290–1995)
Predicted OUES		2219 (1920–2637)
Mild reduction of peakVO ₂ % (80%–90%), n (%)	3 (37.5)	
Moderate reduction of peakVO ₂ % (60–<80%), n (%)	5 (62.5)	
Abnormal flow-volume curve at spirometry, n (%)	0 (0)	
CPET Limiting symptoms		
Muscular fatigue	5	

Continued

Open access



Table 2 Continued

Dyspnoea	2
Muscular fatigue and dyspnoea	1
Chest pain	0
Dizziness	0
Arrhythmias	0

Continuous variables are expressed as means (± 1 SD) or medians (IQR), and discrete variables as frequencies and percentages.

*Chronotropic index= $[(HR_{peak\ exercise} - HR_{rest}) / ((220 - age - HR_{rest}))]$.

BMI, body mass index; CPET, cardiopulmonary exercise testing; CRP, C reactive protein; DLCO, diffusing capacity of lungs for carbon monoxide; FEV1, forced expiratory volume 1 s; HR, heart rate; NT-pro-BNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OUES, oxygen uptake efficiency slope; PeakVO₂, peak oxygen uptake; PeakVO₂%, percent of predicted peak oxygen uptake; PetCO₂, end-tidal CO₂; RER, respiratory exchange ratio; RR, respiratory rate; SBP, systolic blood pressure; VE, minute ventilation; VE/VCO₂ slope, ventilatory efficiency; VO₂AT, oxygen consumption at anaerobic threshold; VT, ventilatory threshold.

studies, IMT was associated with a significant increase of at least a mean of peakVO₂ of 3 mL/kg/min, with an SD of ± 2.5 .

Assuming an allocation ratio of 1:1, 26 patients (13 patients per group) would provide 80% of power at a significance alpha level < 0.05 . In addition, we assume 15% of withdrawals or lost to follow-up. Thus, 13 patients per arm (26 patients) will be enrolled. The software used for sample size calculation was GRANMO.

Data analysis plan

Continuous variables will be presented as mean $\pm$ SD or median (IQR) as appropriately; categorical variables as percentages. All statistical comparisons will be made under the intention-to-treat principle. An analysis of variance will be used to compare continuous outcomes among the two-intervention groups. A two-sided $p < 0.05$ will be considered to be statistically significant for all analyses. All analyses will be performed with Stata V.15.1.

Data management

The base data used for this project's development will be treated by the Regulation 2016/679 of the European Parliament and of the Council of April 27th, 2016 and Organic Law 3/2018 of 5 December on the Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights.

Future access to the base data for other researchers who may be legitimately interested in them will be subject to the approval of an ethics commission. In this way, the Open Access data requirements are fulfilled, which must be met by projects that have public funding, at the same time that they are kept in a restricted environment in accordance with their character of personal data.

Safety and monitoring of adverse events

An adverse event (AE) is the development of an undesirable medical condition or the deterioration of a pre-existing medical condition following or during exposure to IMT, whether or not considered causally related to the IMT. An undesirable medical condition can be symptoms

(eg, fatigue, dyspnoea), signs (eg, tachycardia, oedema) or the abnormal results of an investigation (eg, laboratory findings, ECG). An AE will include an undesirable medical condition occurring at any time.

Any AE will be monitored and registered during the study.

Patient and public involvement

Patients or the public were not involved in this study design, but they will be informed of our research plans, including the protocol's development, recruitment timing and assessments. Maximal functional capacity was selected as the trial's primary outcome as it is an outcome of crucial importance to people with chronic COVID-19.

Current status

Patients started enrolling on 30 January 2022. On 20 March, a total of eight patients were enrolled. The baseline characteristics of the included patients are summarised in table 2.

The inclusion rate is appropriate, and we expect to finish the recruitment at the end of October 2022.

DISCUSSION

An important amount of patients discharged from the hospital after COVID-19 pneumonia reported symptoms of breathlessness, exercise intolerance and reduced QoL.⁶ Despite being a contemporary challenge, these patients' pathophysiological mechanisms of impaired exercise capacity and poor QoL are not entirely clarified.^{6 16 17} Data from previous more extensive CPET studies in Long-COVID at 3 months after discharge^{18–20} showed that deconditioning was the leading cause of exercise limitation in those patients, followed by elevated breathing rate or increased VE/VCO₂^{19 20} during exercise. Among cardiac mechanisms, poor HR variability or blunted HR associated with autonomic dysfunction have been proposed as pathophysiological mechanisms.^{21 22}



From an epidemiological perspective, most chronic COVID-19 included in previous studies are young to middle-aged individuals.²³ Along this line, persistent symptoms in a significant proportion of chronic COVID-19 patients are a burden on individuals and their caregivers as well as on outpatient care, public health and the economy.²³ Although supervised exercise programmes have beneficial effects on persistent symptoms,^{8,9} further cost-effective initiatives are needed to overcome this public health burden. In this regard, the home-based IMT programme seems to be a safe and feasible approach demonstrating significant improvement in peakVO₂ in other clinical scenarios (14,15). Worth noting is that IMT does not require particular logistics or human resources to be implemented, and the patient could follow a home-based training after short and simple instructions.

Biological plausibility

Currently, a previous randomised study evaluated the effect of a home-based IMT programme on reported QoL (primary endpoint), perceived dyspnoea (secondary endpoint) and an indirect evaluation of fitness (secondary endpoint) in a non-selected population of outpatients patients recovering from self-reported COVID-19 disease.¹⁰ The authors reported improved perceived dyspnoea with no differences in the primary endpoint. Although the authors did not directly measure the maximal functional capacity, they reported a significant improvement in the trained group's indirect measurement of peakVO₂ (using a step test). Despite the lack of evidence of an unsupervised IMT programme in post-discharged chronic COVID-19 patients, in the light of the principal CPET findings, we speculate that a home-based IMT programme could improve maximal functional capacity in those patients. Along this line, several potential beneficial effects underlying the effects of an IMT programme stand out: (1) decreases the rating of perceived exertion and improves respiratory muscle economy,^{24,25} improving exercise tolerance; (2) improves ventilatory efficiency and improves breathing patterns during exercise hyperpnea^{24,26} and (3) attenuates the respiratory muscle metaboreflex,^{24,27} which leads to sympathetic attenuation and autonomic regulation.

Feasibility and future implications

The results of this trial will provide valuable information for daily clinical practice. First, if this study demonstrates that home-based IMT programmes are effective for improving exercise tolerance and symptoms, it will offer an accessible physical therapy model, requiring minimal resources. Second, this low-cost home-based programme could rapidly be uptake into clinical practice globally. Finally, it will provide clinicians and physical therapists with information regarding the effects of an IMT programme on CPET variables and symptoms in patients with chronic COVID-19.

Author affiliations

¹Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, Spain

²Fisabio, Universitat Jaume I, Castellón, Spain

³Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain

⁴Pneumology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de València, Valencia, Spain

⁵Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain

⁶Physiotherapy Department, Universitat de València, Valencia, Spain

Contributors Conceptualisation and design: PP, ED, CG and LL. Acquisition, analysis or interpretation of data for the work: PP, ED, CS, MLM, CG, EB, CA, JN and LL. Drafting protocol manuscript: PP, ED, CS, MLM, CG, EB, CA, JN and LL. Critical review of protocol manuscript: PP, ED, CS, MLM, CG, EB, CA, JN and LL.

Funding This work was supported in part by a grant from Sociedad Española de Cardiología: Investigación Clínica en Cardiología, Grant SEC 2021.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval This study involves human participants and was approved by 021/226. Participants gave informed consent to participate in the study before taking part.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available on reasonable request. The base data used for this project's development will be treated by the Regulation 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 and Organic Law 3/2018 of 5 December on the Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights. Future access to the base data for other researchers who may be legitimately interested in them will be subject to the approval of an ethics commission. In this way, the Open Access data requirements are fulfilled, which must be met by projects that have public funding, at the same time that they are kept in a restricted environment in accordance with their character of personal data.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Patricia Palau <http://orcid.org/0000-0001-5040-0924>

Eloy Domínguez <http://orcid.org/0000-0001-7583-8818>

REFERENCES

- 1 Pérez-González A, Araújo-Ameijeiras A, Fernández-Villar A, et al. Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in northwest Spain, a prospective cohort study. *Sci Rep* 2022;12:3369.
- 2 Goërtz YM, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020;6:00542-2020.
- 3 Carli A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603-5.
- 4 Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-Month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-32.
- 5 Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med* 2021;181:106383.
- 6 Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. 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* 2021;31:100683.
- 7 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;9:747-54.

Open access



- 8 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;101:593–601.
- 9 Barbara C, Clavario P, De Marzo V, *et al.* Effects of exercise rehabilitation in patients with long coronavirus disease 2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:e258–60.
- 10 McNarry MA, Berg RMG, Shelley J, *et al.* Inspiratory muscle training enhances recovery post COVID-19: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2022;2:2103101.
- 11 Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, *et al.* SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
- 12 Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–50.
- 13 Buchholz I, Thielker K, Feng Y-S, *et al.* Measuring changes in health over time using the EQ-5D 3L and 5L: a head-to-head comparison of measurement properties and sensitivity to change in a German inpatient rehabilitation sample. *Qual Life Res* 2015;24:829–35.
- 14 Moawd SA, Azab AR, Alrawaili SM, *et al.* Inspiratory muscle training in obstructive sleep apnea associating diabetic peripheral neuropathy: a randomized control study. *Biomed Res Int* 2020;2020:1–8.
- 15 Palau P, Domínguez E, Núñez E, *et al.* Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:1465–73.
- 16 Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, *et al.* Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea Post-Coronavirus disease. *JACC Heart Fail* 2021;9:927–37.
- 17 MacIntosh BJ, Ji X, Chen JJ, *et al.* Brain structure and function in people recovering from COVID-19 after hospital discharge or self-isolation: a longitudinal observational study protocol. *CMAJ Open* 2021;9:E1114–9.
- 18 Rinaldo RF, Mordoni M, Parazzini EM, *et al.* Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J* 2021;58:2100870.
- 19 Skjorten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, *et al.* Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *Eur Respir J* 2021;58:2100996.
- 20 Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, *et al.* Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors. *Eur Respir J* 2021;58:2101578.
- 21 Freire APCF, Lira FS, Morano AEvonA, *et al.* Role of body mass and physical activity in autonomic function modulation on Post-COVID-19 condition: an observational subanalysis of Fit-COVID study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:2457.
- 22 Szekely Y, Lichter Y, Sadon S, *et al.* Cardiorespiratory abnormalities in patients recovering from coronavirus disease 2019. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:1273–84.
- 23 Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2111417.
- 24 Shei R-J, Paris HL, Sogard AS, *et al.* Time to Move Beyond a "One-Size Fits All" Approach to Inspiratory Muscle Training. *Front Physiol* 2021;12:786346.
- 25 Ramsok AH, Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, *et al.* Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle electromyography and dyspnea during exercise in healthy men. *J Appl Physiol* 2017;122:1267–75.
- 26 Turner LA, Tecklenburg-Lund SL, Chapman RF, *et al.* Inspiratory muscle training lowers the oxygen cost of voluntary hyperpnea. *J Appl Physiol* 2012;112:127–34.
- 27 Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, *et al.* Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol* 2007;584:1019–28.

10. ANEXO 3: Resultados



Respiratory research

BMJ Open
Respiratory
Research

Effect of a home-based inspiratory muscle training programme on functional capacity in postdischarged patients with long COVID: the InsCOVID trial

Patricia Palau ¹, Eloy Domínguez ², Cruz Gonzalez,³ Elvira Bondía,³ Cristina Albiach,⁴ Clara Sastre,⁵ María Luz Martínez,⁴ Julio Núñez,¹ Laura López⁶

To cite: Palau P, Domínguez E, Gonzalez C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscle training programme on functional capacity in postdischarged patients with long COVID: the InsCOVID trial. *BMJ Open Resp Res* 2022;9:e001439. doi:10.1136/bmjresp-2022-001439

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001439>).

PP and ED contributed equally.

Received 1 September 2022
Accepted 14 December 2022

 Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Patricia Palau;
patricia.palau@uv.es

ABSTRACT

Background Fatigue and exercise intolerance are the most common symptoms in patients with long COVID.

Aims This study aimed to evaluate whether a home-based inspiratory muscle training (IMT) programme improves maximal functional capacity in patients' long COVID after a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia.

Methods This study was a single-centre, blinded assessor, randomised controlled trial. Twenty-six patients with long COVID and a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia were randomly assigned to receive either a 12-week IMT or usual care alone (NCT05279430). The physiotherapist and participants were not blinded. Patients allocated to the IMT arm were instructed to train at home twice daily using a threshold inspiratory muscle trainer and to maintain diaphragmatic breathing during the training session. The usual care arm received no intervention.

The primary endpoint was the change in peak oxygen consumption (peakVO₂). Secondary endpoints were changes in quality of life (QoL), ventilatory efficiency and chronotropic response during exercise (evaluated by chronotropic index-Cl_t - formula). We used linear mixed regression analysis for evaluating changes in primary and secondary endpoints.

Results The mean age of the sample and time to first visit after discharge were 50.4±12.2 years and 362±105 days, respectively. A total of 11 (42.3%) were female. At baseline, the mean of peakVO₂, ventilatory efficiency and Cl_t were 18.9±5 mL/kg/min, 29.4±5.2 and 0.64±0.19, respectively. The IMT arm improved their peakVO₂, significantly compared with usual care (+Δ 4.46 mL/kg/min, 95% CI 3.10 to 5.81; p<0.001). Similar positive findings were found when evaluating changes for Cl_t and some QoL dimensions. We did not find significant changes in ventilatory efficiency.

Conclusion In long COVID patients with a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia, IMT was associated with marked improvement in exercise capacity and QoL.

Trial registration number NCT05279430.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ Little is known about the clinical utility of home-based rehabilitation programmes on maximal functional capacity and quality of life in patients with long COVID, particularly in those with a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ Home-based inspiratory muscle training (IMT) improves maximal functional capacity and quality of life in patients with long COVID after a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ Home-based IMT seems to be a suitable, feasible and effective alternative to supervised exercise training programmes for improving exercise capacity and quality of life in patients with long COVID and may offer an accessible physical therapy model, requiring minimal infrastructure resources.

INTRODUCTION

The pathophysiology of long COVID conditions is complex and multifactorial. Patients with long COVID have long-lasting and heterogeneous symptoms with a non-accepted uniformed definition.^{1,2} The most commonly reported symptoms among long COVID patients are muscular weakness, fatigue and breathlessness.^{1,3} Indeed, compared with control individuals matched for age, sex and comorbidities, patients with long COVID showed significantly impaired exercise capacity.⁴

Current clinical recommendations from international societies⁵ and evidence from supervised exercise training programmes⁶⁻⁸ and unsupervised training programmes⁹ support the beneficial effect

BMJ Open Resp Res: first published as 10.1136/bmjresp-2022-001439 on 22 December 2022. Downloaded from <http://bmjopenrespres.bmj.com/> on January 19, 2024 by guest. Protected by copyright.

Open access



of physical therapies on COVID and post-COVID-19 conditions. Nevertheless, home-based programmes' feasibility and clinical utility on maximal functional capacity in long COVID are small or even absent, particularly in symptomatic postdischarged patients. Based on results in other clinical scenarios,^{10–12} we hypothesised that a home-based IMT programme might significantly improve maximal functional capacity in long COVID patients. Accordingly, this randomised controlled study aimed to evaluate the effect of a 12-week home-based inspiratory muscle training (IMT) programme on maximal functional capacity and quality of life (QoL) in patients with long COVID recovering from a SARS-CoV-2 pneumonia requiring hospitalisation.

METHODS

Study design

This study was a single-centre, blinded assessor, randomised clinical trial designed to evaluate the effect of a home-based IMT programme on maximal functional capacity in long-term symptomatic patients (>3 months) after hospital admission due to SARS-CoV-2 pneumonia (InsCOVID trial). The patients received a concealed allocation 1:1 to either a 12-week programme of IMT (IMT group) or usual care (UC) alone by a computer-generated randomisation scheme. At the baseline visit, demographic, echocardiographic and laboratory data were collected, and baseline primary and secondary endpoint measures were recorded for all participants. All participants underwent these measures after 12 weeks. The study design was previously published.¹³

Study population

The eligibility of candidate patients was based on the following inclusion criteria: (a) symptomatic adult >18 years old with a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia; (b) at least 3 months after discharge; and (c) provide informed consent. In addition, exclusion criteria were: (a) inability to perform a maximal baseline exercise test; (b) structural heart disease, valve heart disease or diastolic dysfunction estimated by two-dimensional echocardiography; (c) previous ischaemic heart disease, heart failure, myocardiopathy or myocarditis; (d) effort angina or signs of ischemia during cardiopulmonary exercise testing (CPET); (e) significant primary pulmonary disease, including a history of pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary disease or chronic obstructive pulmonary disease; (f) treatment with digitalis, calcium channel blockers, β -blocker or ivabradine; (g) chronic kidney disease (glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²); (h) patients with pacemakers or previous history of atrial fibrillation; (i) autoimmune, inflammatory or active neoplastic disease; (j) anaemia; and (k) pregnancy.

The intervention sessions were conducted by a single physiotherapist with more than 20 years of respiratory

physiotherapy experience and no contact with the assessors or the participants' results.

Intervention

Eligibility assessment, randomisation and baseline visit

Patients who met the inclusion–exclusion criteria and signed the informed consent form were randomised (1:1) into two arms: (1) a home-based 12-week programme of IMT (IMT group) or (2) UC. At the baseline visit (day 0), a comprehensive medical history, physical examination, anthropometry and examination tests were performed by one pulmonologist and two cardiologists blinded to the patients' allocation arm. The examination tests included: an ECG, two-dimensional transthoracic echocardiography, CPET, QoL assessment by the European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version (EQ-5D-3L) questionnaire, pulmonary function test and blood samples for a panel of baseline biomarkers. Researchers performing the CPET and the other study procedures, excluding physiotherapist visits, were also blinded to treatment assignment.

Treatment intervention and physiotherapist visits

Following screening and baseline visit (day 0), patients received the following physiotherapist visits:

1. UC arm: Patients allocated to this arm were checked by a physiotherapist at the first visit (at day 1 $\pm$ 3) and last visit (at day 90 $\pm$ 5), who measured their maximal inspiratory pressure (MIP). MIP was obtained using a hand-held respiratory mouth pressure metre (electronic manometer-ELKA, PM15). With a nose clip, patients were instructed to breathe through a mouthpiece only during inspiration. Patients repeated this manoeuvre within a 1 min interval until three technically satisfactory and reproducible measurements were obtained (variation of $\sim 10\%$). The MIP values were obtained standing by inspiration from residual volume.

Patients allocated to this arm did not receive any physical therapy.

2. IMT group arm: patients allocated to this arm were checked by a physiotherapist at visit 1 (at day 1 $\pm$ 3), weekly and at the last visit (at day 90 $\pm$ 5). MIP was measured at each visit. Also, on visit 1 (day 1 $\pm$ 3), a physiotherapist instructed and educated patients to perform diaphragmatic breathing during the training sessions. After visit 1, the patients started home-based inspiratory training at a resistance of 25%–30% of measured MIP, twice daily, for 20 min each session, for 12 weeks, using a threshold inspiratory muscle trainer (Threshold IMT, Respironics).

The physiotherapist examined the patients weekly by checking the diary card and measuring their MIP. The resistance was modified each session according to 25%–30% of their weekly MIP measured.



Outcome measurement

Cardiopulmonary exercise testing

Maximal functional capacity was evaluated using incremental and symptom-limited CPET on a bicycle ergometer, beginning with a workload of 10 W and increasing gradually in a ramp protocol at 10 W increments every 1 min. We defined maximal functional capacity as when the patient stops pedalling because of symptoms and the respiratory exchange ratio (RER) was ≥ 1.1 . During exercise, patients were monitored with 12-lead ECG and blood pressure measurements every 2 min. Gas exchange data and cardiopulmonary variables were averages of values taken every 10 s. PeakVO₂ was defined as the highest value of VO₂ during the last 20 s of exercise. Once peakVO₂ was obtained, we calculated its per cent of predicted peakVO₂ (pp-peakVO₂), defined as the percentage of predicted peakVO₂ adjusted for sex, age, exercise protocol, weight and height according to the Wasserman/Hansen standard prediction equation for the healthy and sedentary population. The ventilatory efficiency was determined by measuring the slope of the linear relationship between minute ventilation (VE) and carbon dioxide production (VCO₂) across the entire course of the exercise (VE/VCO₂ slope).

The heart rate (HR) response during CPET was evaluated following the chronotropic index (CIx) formula: $\text{CIx} = \frac{\text{peak HR} - \text{rest HR}}{[(220 - \text{age}) - \text{rest HR}]}$.¹⁴

Each subject underwent two tests (at baseline and 12 weeks).

Health-related QoL assessment

EQ-5D-3L instrument was used to assess the impact of the IMT on health-related QoL.¹⁵ The EQ-5D-3L evaluates five dimensions and uses a simple score (1–3) for evaluating each dimension, with 11111 representing the best health state and 33333 representing the worst health state. Furthermore, the EQ-5D-3L instrument introduces a visual analogue scale, which provides a self-rated health status, with 0 representing the worst imaginable health and 100 representing the best imaginable health.¹⁵ Each subject underwent two tests (at baseline and 12 weeks).

Endpoints

The study's primary endpoint was the average change from baseline in mean peakVO₂. The secondary endpoints were: (a) absolute changes in VE/VCO₂ slope, (b) absolute changes in chronotropic response during CPET and (c) absolute changes in different QoL dimensions assessed by the EQ-5D-3L tool.

Statistical analysis

All statistical comparisons were made under an intention-to-treat principle.

Descriptive analysis

Continuous variables are expressed as means (± 1 SD) or medians (IQR), and discrete variables are as percentages.

At baseline, the means, medians, and frequencies among treatment groups were compared using the t-test, Wilcoxon and χ^2 test.

Sample size

The primary efficacy endpoint null hypothesis stated no differences in the mean peakVO₂ among the IMT group and UC arm patients. Based on previous studies in other clinical scenarios,^{10–12} IMT would be associated with a significant increase of at least a mean peakVO₂ of 3 mL/kg/min, with an SD of ± 2.5 .

Assuming an allocation ratio of 1:1, 22 patients (11 patients per group) would provide 80% of power at a significance alpha level < 0.05 . In addition, we assumed 15% of withdrawals or losses to follow-up. Thus, 13 patients per arm (26 patients) were estimated. The software used for sample size calculation was GRANMO.

Inferential analyses

A linear mixed regression model (LMRM) was used to analyse the primary and secondary continuous endpoints. All analyses included the baseline value of the endpoint as a covariate (mixed model within the framework of analysis of covariance). In addition, the period effect was tested by modelling the interaction between the treatment group and the period. LMRMs are presented as least square means with 95% CIs and p values. All analyses were performed with STATA V.15.1. (Stata Statistical Software, Release 15 (2017); StataCorp LP).

Patient and public involvement

Patients or the public were not involved in the design, conduct, reporting or dissemination plans of our post hoc analysis.

RESULTS

Compliance with the trial protocol

Recruitment accomplished the sample size calculation estimated in the registered protocol. In addition, all enrolled participants met the eligibility criteria. Therefore, all of the outcome measures in the registered protocol are reported.

The flow of participants through the study

A total of 32 patients were assessed for eligibility, of whom 26 met the inclusion criteria and agreed to participate in the study. A detailed flow chart is presented in figure 1. All patients allocated to the control group completed the two physiotherapist visits. Among 13 patients assigned to the IMT group, 12 completed all weekly physiotherapist visits and one interrupted their weekly physiotherapist visit for 2 weeks due to SARS-CoV-2 reinfection.

Baseline characteristics

Patient baseline characteristics are presented in table 1. At baseline, the mean age was 50.4 ± 12.2 years, 42.3%

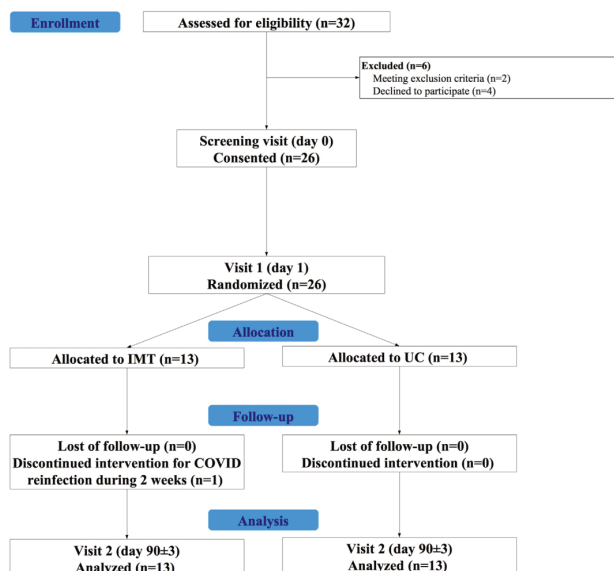


Figure 1 Flow chart for patient's inclusion and follow-up. IMT, inspiratory muscle training; UC, usual care.

were women, 11.5% had a history of hypertension and the mean time to the first CPET from hospital discharge was 362 ± 105 days. Patients included showed a moderately reduced functional capacity (mean pp-peak $\dot{V}O_2$ was $74.9 \pm 15\%$). There were no significant differences in clinical, echocardiographic, functional tests or laboratory data across randomisation arms.

Primary endpoint

At baseline and 3 months, all patients performed a maximal CPET ($RER > 1.1$).

Between-person comparisons

At 3 months, the mean of peak $\dot{V}O_2$ was higher in those in the IMT group (22.2 mL/kg/min , 95% CI 21.3 to 23.2 vs 17.8 mL/kg/min , 95% CI 16.8 to 18.7; $p < 0.001$ ($\Delta + 4.46 \text{ mL/kg/min}$)) as shown in figure 2A. Similar findings were found when pp-peak $\dot{V}O_2$ was analysed. At 12 weeks, the mean of pp-peak $\dot{V}O_2$ was also higher in patients allocated to the IMT group (89.1%, 95% CI 85.2 to 92.9 vs 71.1%, 95% CI 67.2 to 74.9; $p < 0.001$ ($\Delta + 18.03\%$)) (figure 2B).

Within-person comparisons

The precomparisons and postcomparisons within groups showed a significant increase in mean peak $\dot{V}O_2$ values for the IMT group (3.4 mL/kg/min , 95% CI 2.1 to 4.6, $p < 0.001$). Conversely, the UC group decreased in mean peak $\dot{V}O_2$ (-1.09 mL/kg/min , 95% CI -1.8 to -0.384 , $p = 0.006$).

Secondary endpoints

Effect of IMT on $VE/\dot{V}CO_2$ slope

$VE/\dot{V}CO_2$ slope did not significantly differ between the IMT group versus UC at 12 weeks ($\Delta -1.92$, 95% CI -4.69 to 0.85 , $p = 0.165$) (figure 3A).

The precomparisons and postcomparisons within groups did not show a significant change for the IMT group (-1.03 mL/kg/min , 95% CI -2.75 to -0.69 , $p = 0.214$) or UC group (-0.24 mL/kg/min , 95% CI -2.14 to 1.66 , $p = 0.784$) at 12 weeks.

Effect of IMT on HR response to maximal exercise

At 12 weeks, the mean of CIx significantly increased in those patients allocated to the IMT group (0.75 , 95% CI 0.66 – 0.84 vs 0.62 , 95% CI 0.53 – 0.71 ; $p = 0.046$ ($\Delta + 0.13$)) (figure 3B).

Open access				
Table 1 Baseline characteristics of the patients stratified by randomisation arm				
Variables	All patients	Training	Control	P value
n (%)	26 (100)	13 (50)	13 (50)	
Demographic and medical history				
Age, years	50.4±12.2	49.9±11.6	50.8±13.2	0.664
Women, n (%)	11 (42)	7 (54)	4 (31)	0.234
BMI, kg/m ²	29 (26–32)	29 (26–32)	30 (27–32)	0.643
Hypertension, n (%)	3 (12)	1 (8)	2 (15)	0.536
Current smoker, n (%)	1 (4)	1 (8)	0 (0)	0.232
Prior smoker, n (%)	8 (31)	4 (31)	4 (31)	1
Length of hospital stay, days	8 (5–15)	6 (5–15)	8 (7–11)	0.877
Received steroids, n (%)	25 (96)	12 (92)	13 (100)	0.232
Time to the first CPET from discharge, days	362±105	385±97	340±105	0.638
Vital signs				
Heart rate at rest, bpm	77±11	78±12	77±10	0.443
Systolic blood pressure at rest, mm Hg	117±12	116±10	118±13	0.357
Diastolic blood pressure at rest, mm Hg	61±5	63±5	60±6	0.434
Laboratory values, echocardiography parameters and pulmonary function test				
Haemoglobin, g/dL	14.6±1.1	14.6±1.4	14.5±0.9	0.801
CRP, mg/L	1.6 (0.8–3.2)	1.8 (0.8–3)	1.4 (0.8–3.2)	0.939
NT-proBNP, pg/mL	28 (14–43)	30 (18–36)	26 (11–50)	0.939
LVEF, %	65.6±6.1	65.2±5.8	66.1±6.6	0.680
PASP, mm Hg*	27.7±4.7	26.8±5.9	28.7±2.9	0.105
DLCO, %	72.5±13.3	72.8±13.2	72.1±13.9	0.868
MIP, cmH ₂ O	83 (62–105)	80 (66–101)	86 (60–110)	0.858
CPET variables				
Workload, W	119.5±36	122±34.2	117.1±39	0.659
Exercise time, s	684.8±218.7	669.5±237.3	700±207	0.644
Peak heart rate, bpm	139±20	144±20	135±20	1
Chronotropic index†	0.64±0.19	0.72±0.19	0.64±0.18	0.855
Peak systolic blood pressure, mm Hg	157±20	158±20	155±20	0.918
RER	1.12 (1.1–1.16)	1.12 (1.1–1.16)	1.1 (1.1–1.15)	0.708
PeakVO ₂ , mL/kg/min	18.9±5	18.8±5.8	18.9±4.4	0.323
pp-peakVO ₂ , %	74.9±15	76.9±17	72.9±14	0.494
VE/VCO ₂ slope	29.4±5.2	28.2±4.6	30.5±5.6	0.480
Health-related QoL: EQ-5D-3L questionnaire				
Mobility dimension	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–1)	0.149
Self-care dimension	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–1)	1
Usual activities dimension	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–1)	0.193
Pain/discomfort dimension	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	1
Anxiety/depression dimension	1 (1–2)	2 (1–2)	1 (1–1)	0.098
Visual analogue scale	70 (60–80)	70 (50–80)	79 (70–87)	0.073

Continuous variables are presented as median (IQR), and categorical variables are as percentages.
 *Data available in 15 patients (eight in the training arm and seven in the control arm).
 †Chronotropic index formula=peak HR-rest HR/ [(220-age)-restHR].
 BMI, body mass index; CPET, cardiopulmonary exercise testing; CRP, C reactive protein; DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; LVEF, left ventricle ejection fraction; MIP, maximal inspiratory pressure; NT-proBNP, N-terminal pro b-type natriuretic peptide; PASP, pulmonary artery systolic pressure; peakVO₂, peak oxygen consumption; pp-peakVO₂, percent of predicted peak oxygen consumption; RER, respiratory exchange ratio; QoL, quality of life; VE/VCO₂ slope, ventilatory efficiency.

Open access

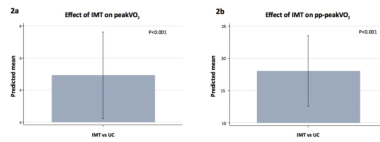


Figure 2 Change in mean peakVO₂ and pp-peakVO₂. IMT, inspiratory muscle training; peakVO₂, peak oxygen consumption; pp-peakVO₂, percent predicted peak oxygen consumption; UC, usual care.

The precomparisons and postcomparisons within groups did not show a significant change for the IMT group (0.06, 95% CI -0.17 to 0.13, $p=0.122$) or UC group (-0.04, 95% CI -0.15 to 0.072, $p=0.447$).

Effect of IMT on health-related QoL

A significant improvement in usual activities (-0.31, 95% CI -0.54 to -0.07, $p=0.013$) and anxiety/depression (-0.53, 95% CI -0.67 to -0.40, $p<0.001$) dimensions was found in IMT group (figure 4A,E), with no significant changes in UC. IMT resulted in a non-significant improvement in both groups' mobility, self-care and pain/discomfort dimensions (figure 4B,C,D). A significant change in the patient's self-rated health on a vertical visual analogue scale dimension in those patients allocated to the IMT group (21.1, 95% CI 12.9 to 29.4, $p<0.001$) (figure 4F).

Safety and adherence

There were no reports of adverse effects following or during exposure to IMT. All patients in the IMT group reported two daily sessions of IMT. Patients allocated in the IMT group significantly improved the maximal inspiratory pressure (+79.4 cmH₂O, 95% CI 68.7 to 98.1, $p<0.001$) at 12 weeks, with no significant change in the UC group (+17.3 cmH₂O, 95% CI -2.1 to 36.7.1, $p=0.075$).

DISCUSSION

The main finding of the InsCOVID trial is that a 12-week home-based IMT programme in symptomatic postdischarged patients with long COVID resulted in a

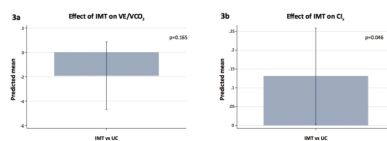


Figure 3 Change in mean ventilatory efficiency and chronotropic index. Clx, chronotropic index; IMT, inspiratory muscle training; UC, usual care; VE/VO₂, slope, ventilatory efficiency.

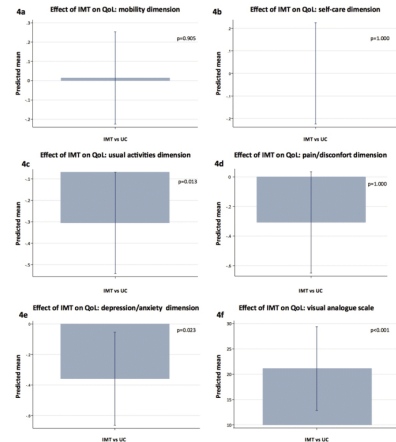


Figure 4 Change in the score of different QoL dimensions assessed by the EQ-5D-3L tool. IMT, inspiratory muscle training; QoL, quality of life; UC, usual care.

substantial improvement in physical performance and QoL. To our knowledge, this is the first randomised controlled study that evaluated the effect of a home-based IMT programme on maximal functional capacity over a middle-aged postdischarged population with long COVID and reduced aerobic capacity.

Recent clinical practice recommendations and regulatory agencies have increasingly recognised patients' symptoms and physical function as important therapeutic targets in long COVID.^{5,16–18} Among them, exercise intolerance and breathlessness are cardinal clinical features. PeakVO₂ during a maximal symptom-limited CPET is the most reliable parameter to assess maximal functional capacity in long COVID and provides relevant information about potential mechanisms of exercise limitation among people with long COVID.¹⁹ Paradoxically, however, evidence regarding the effects of exercise-based rehabilitation programmes on improving maximal exercise capacity (measured as peakVO₂) in long COVID comes from observational studies and remains scarce.^{20,21}

IMT in long COVID

Home-based IMT programmes demonstrated significant improvement in peakVO₂ in other clinical scenarios.^{12,22} However, regarding the long COVID setting, only a previously published randomised study evaluated the effect of an 8-week home-based IMT programme versus UC on reported QoL (primary endpoint), perceived dyspnoea (secondary endpoint) and an indirect evaluation



of fitness (secondary endpoint) in a non-selected population of outpatients with long COVID.²³ The authors reported improved perceived dyspnoea with no differences in the primary endpoint. Furthermore, although the authors did not directly measure the maximal functional capacity, they reported a significant improvement in the trained group's indirect measurement of peakVO₂ (using a step test). Interestingly, the increase in estimated peakVO₂ was similar to the present study ($\Delta \sim +4$ mL/kg/min). Likewise, in concordance with the current study, a home-based IMT seems to be a safe, feasible and efficacious approach for improving functional capacity in patients with long COVID.

Biological plausibility

Although it was not the aim of this study to analyse the physiological mechanisms underlying the effects of IMT on patients with long COVID, several potential mechanisms have been postulated to explain the beneficial effects of IMT on functional capacity: (1) decreases the rating of perceived exertion and improves respiratory muscle economy,^{24–25} improving exercise tolerance; (2) improves ventilatory efficiency and improves breathing patterns during exercise hyperpnoea;^{24–26} and (3) attenuates the respiratory muscle metaboreflex,^{24–27} which leads to sympathetic attenuation and autonomic regulation.

Interestingly, 12-week IMT significantly improved blunted HR response to exercise, which has been associated with autonomic dysfunction in long COVID patients.²⁸ Similarly, IMT enhanced patients' self-reported health-related QoL or anxiety. Finally, although VE/VCO₂ decreased in patients allocated to the IMT arm, the magnitude of this change was not significant. Two main reasons may partially explain this last fact. The first, and most likely reason, is the short follow-up, which may underestimate potential benefits that can take longer to emerge. Second, considering that the sample size was calculated for the primary endpoint, some of the negative results in secondary outcome measures could be explained by insufficient statistical power (type II error).

Clinical implications

Home-based IMT is a simple, low-cost and safe intervention that could be implemented after a short physiotherapeutic training period. According to present findings, home-based IMT is a suitable, feasible and effective alternative for improving exercise capacity and QoL in patients with long COVID and may offer an accessible physical therapy model, requiring minimal infrastructure resources.

Study limitations

Several limitations need to be acknowledged. First, as a single-centre study, the generalisability of our results to other populations may be limited. Second, this study has the inherent limitations of being a trial with a relatively

small number of participants. As such, we cannot discard that the trial findings on secondary endpoints may be due to low statistical power (type II error). Third, we have exclusively evaluated patients with long COVID after hospital admission due to SARS-CoV-2 pneumonia. Therefore, whether home-based IMT improves short-term maximal exercise capacity in patients with other post-COVID-19 conditions remains elusive. Finally, with the current data, we cannot unravel the biological mechanism behind these findings.

CONCLUSIONS

Among postdischarged patients with long COVID and reduced aerobic capacity, home-based IMT resulted in a significant improvement in exercise capacity and QoL. However, further studies must confirm these results and elucidate the underlying pathophysiological mechanisms responsible for these benefits.

Author affiliations

¹Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universitat de Valencia, Valencia, Spain

²Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat Jaume I, Castellón, Spain

³Pneumology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain

⁴Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain

⁵Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain

⁶Physiotherapy Department, Universitat de Valencia, Valencia, Spain

Contributors Conceptualisation and design: PP, ED, CG and LL. Acquisition, analysis or interpretation of data for the work: all authors. Drafting protocol manuscript: all authors. A critical review of protocol manuscript: all authors. Guarantor: PP.

Funding This work was supported in part by a grant from Sociedad Española de Cardiología, Investigación Clínica en Cardiología, Grant SEC 2021.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Consent obtained directly from patient(s)

Ethics approval This study involves human participants and was approved by Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia. This study was registered at <http://clinicaltrials.gov> (NCT05279430). Participants gave informed consent to participate in the study before taking part.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available on reasonable request.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

Open access



ORCID iDs

Patricia Palau <http://orcid.org/0000-0001-5040-0924>

Eloy Domínguez <http://orcid.org/0000-0001-7583-8818>

REFERENCES

- 1 Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health* 2021;6:e005427.
- 2 Nabavi N. Long covid: how to define it and how to manage it. *BMJ* 2020;370:m3489.
- 3 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;92:55–70.
- 4 Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. 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* 2021;31:100683.
- 5 Thomas P, Baldwin C, Beach L, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting and beyond: an update to clinical practice recommendations. *J Physiother* 2022;68:8–25.
- 6 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;101:593–601.
- 7 Barbara C, Clavario P, De Marzo V, et al. Effects of exercise rehabilitation in patients with long coronavirus disease 2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:e258–60.
- 8 Vieira AGdaS, Pinto ACPN, Garcia BMSP, et al. Telerehabilitation improves physical function and reduces dyspnoea in people with COVID-19 and post-COVID-19 conditions: a systematic review. *J Physiother* 2022;68:90–8.
- 9 McNarry MA, Berg RMG, Shelley J, et al. Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2022;60. doi:10.1183/13993003.03101-2021. [Epub ahead of print: 06 10 2022].
- 10 Illi SK, Held U, Frank I, et al. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2012;42:707–24.
- 11 Aznar-Lain S, Webster AL, Cañete S, et al. Effects of inspiratory muscle training on exercise capacity and spontaneous physical activity in elderly subjects: a randomized controlled pilot trial. *Int J Sports Med* 2007;28:1025–9.
- 12 Palau P, Domínguez E, Núñez E, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:1465–73.
- 13 Palau P, Domínguez E, Sastre C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscular training programme on functional capacity in patients with chronic COVID-19 after a hospital discharge: protocol for a randomised control trial (InsCOVID trial). *BMJ Open Respir Res* 2022;9:e001255.
- 14 Kawasaki T, Kaimoto S, Sakatani T, et al. Chronotropic incompetence and autonomic dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace* 2010;12:561–6.
- 15 Oliveira JS, Hayes A. Clinimetrics: the EuroQol-5 dimension (EQ-5D). *J Physiother* 2020;66:133.
- 16 Royal Australian College of General Practitioners. Patient resource: managing post-COVID-19 symptoms, 2020. Available: <https://www.racgp.org.au/FSDEDEV/media/documents/Clinical%20Resources/Guidelines/Managing-post-COVID-19.pdf> [Accessed 17 Oct 2021].
- 17 Canadian Physiotherapy Association. Rehabilitation for clients with post COVID-19 condition (long COVID), 2021. Available: <https://physiotherapy.ca/rehabilitation-clients-post-covid-19-condition-long-covid> [Accessed 29 Oct 2021].
- 18 World Physiotherapy. World physiotherapy response to COVID-19. Briefing paper 9. safe rehabilitation approaches for people living with long covid: physical activity and exercise, 2021. Available: <https://world.physio/sites/default/files/2021-07/Briefing-Paper-9-Long-Covid-FINAL-English-202107.pdf> [Accessed 25 Oct 2021].
- 19 Clavario P, De Marzo V, Lotti R, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol* 2021;340:113–8.
- 20 Barbara C, Clavario P, De Marzo V, et al. Effects of exercise rehabilitation in patients with long coronavirus disease 2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:e258–60.
- 21 Compagno S, Palermo 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. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;41:101080.
- 22 Moawad SA, Azab AR, Alrawaili SM, et al. Inspiratory muscle training in obstructive sleep apnea associating diabetic peripheral neuropathy: a randomized control study. *Biomed Res Int* 2020;2020:1–8.
- 23 McNarry MA, Berg RMG, Shelley J, et al. Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2022;60:2103101.
- 24 Shi R-J, Paris HL, Sogard AS, et al. Time to move Beyond a "One-size fits all" approach to inspiratory muscle training. *Front Physiol* 2021;12:766346.
- 25 Ramsook AH, Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, et al. Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle electromyography and dyspnea during exercise in healthy men. *J Appl Physiol* 2017;122:1267–75.
- 26 Turner LA, Tecklenburg-Lund SL, Chapman RF, et al. Inspiratory muscle training lowers the oxygen cost of voluntary hyperpnea. *J Appl Physiol* 2012;112:127–34.
- 27 Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, et al. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol* 2007;584:1019–28.
- 28 Szekely Y, Lichter Y, Sadon S, et al. Cardiorespiratory abnormalities in patients recovering from coronavirus disease 2019. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:1273–84.

11. ANEXO 4: Póster en congreso internacional

i26

European Journal of Preventive Cardiology 2023, 30, Suppl 1

39.1 - Public Health

11055

Effect of a home-based inspiratory muscle training program on functional capacity in post-discharged patients with long COVID: The InsCOVID trial

Albiach C Doctor, Dominguez E Doctor, Lopez L Professor, Sastre C Professor, Minguez S Doctor, Nunez J Doctor, Palau Sampo P Doctor
Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, Cardiology Department, Valencia, Spain
Universitat Jaume I, Castellón, Spain
Universitat de Valencia, Facultat de Fisioteràpia, Valencia, Spain

Funding Acknowledgements: Type of funding sources: Public Institution(s). Main funding source(s): Sociedad Española de Cardiología.
Background: Fatigue and exercise intolerance are the most common symptoms in patients with long COVID.

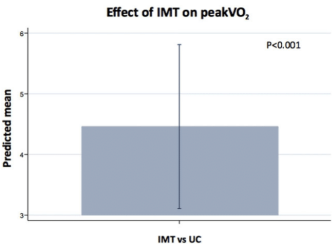
Purpose: This study aimed to evaluate whether a home-based inspiratory muscle training (IMT) program improves maximal functional capacity in patients long COVID after a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia.

Methods: This study was a single-centre, blinded assessor, randomised controlled trial. Twenty-six patients with long COVID and a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia were randomly assigned to receive either a 12-week program of IMT or usual care alone. The physiotherapist and participants were not blinded. Patients allocated to the IMT arm were instructed to train at home twice daily using a threshold inspiratory muscle trainer and to maintain diaphragmatic breathing during the training session. The usual care arm received no intervention.

The primary endpoint was changes in peak oxygen consumption (peakVO₂). Secondary endpoints were changes in quality of life (QoL), ventilatory efficiency and chronotropic response during exercise (evaluated by chronotropic index-CIx- formula). We used linear mixed regression analysis for evaluating changes in primary and secondary endpoints.

Results: The median (interquartile range) age of the sample and time to first visit after discharge were 52 (42-59) years and 405 (301-435) days, respectively. A total of 11 (42.3%) were female. At baseline, the median of peakVO₂, ventilatory efficiency and CIx were 17.4 (15.6-21.1) mL/kg/min, 29 (24.5-33.3), and 0.64 (0.54-0.87), respectively. The IMT arm improved their peakVO₂ significantly compared to usual care (+Δ 4.46 mL/kg/min, 95% CI 3.10 to 5.81; p<0.001). Similar positive findings were found when evaluating changes for CIx and some QoL dimensions. We did not find significant changes in ventilatory efficiency.

Conclusion: In long COVID patients with a previous admission due to SARS-CoV-2 pneumonia, IMT was associated with marked improvement in exercise capacity and QoL.



Downloaded from https://academic.oup.com/eurjpc/article/30/Supplement_1/zwad125/0227175006 by guest on 19 January 2024

12.ANEXO 5: Carta científica

© Model
RECESP-102212; No. of Pages 3

ARTICLE IN PRESS

Rev Esp Cardiol. 2023;xx(x):xxx-xxx

Carta científica

Frecuencia cardiaca basal en reposo y respuesta a un programa domiciliario de entrenamiento de la musculatura inspiratoria en COVID persistente

Baseline resting heart rate and responsiveness to a home-based inspiratory muscle training program in long COVID

Sr. Editor:

Las personas con COVID persistente pueden presentar alteraciones de la frecuencia cardiaca (FC), como una FC en reposo (FC-reposo) elevada o una disminución de la variabilidad de la FC, entre otras anomalías. Se cree que estas alteraciones de la dinámica de la FC están ligadas a una disfunción latente del sistema nervioso autónomo y se asocian con un mayor número de síntomas referidos por los pacientes^{1,2}.

En condiciones fisiológicas normales, el diafragma desempeña un papel fundamental en la modulación de la variabilidad de la FC y en la regulación del tono simpático³. La evidencia previa ha sugerido que una mejora de la función muscular podría tener un efecto beneficioso en la función cardiovascular y en el restablecimiento del equilibrio simpaticovagal facilitado por la modulación del ergorreflejo⁴. Teniendo en cuenta estas consideraciones, se plantea la hipótesis de que, en las personas con COVID persistente que tienen indicadores indirectos de un tono simpático inicial más elevado, la mejora de la función de los músculos respiratorios mediante el entrenamiento de musculatura inspiratoria (EMI) podría aumentar en mayor medida la tolerancia a la actividad física gracias a una regulación de la activación simpática. El objetivo de este subestudio *a posteriori* del ensayo InsCOVID fue evaluar la influencia de la FC-reposo sobre la capacidad de respuesta a un programa de EMI de 12 semanas por lo que respecta al consumo

Tabla 1
Características basales de los pacientes a quienes se aplicó el EMI estratificados según la mediana de frecuencia cardiaca inicial

Variables	Todos los pacientes	FC inicial ≥ 77 lpm	FC inicial < 77 lpm	p
N.º (%)	13 (100)	7 (53,8)	6 (46,2)	
<i>Parámetros demográficos y antecedentes patológicos</i>				
Edad (años)	55 [43-56]	55 [41-65]	49 [43-56]	0,617
Mujeres (%)	7 (53,8)	2 (28,6)	5 (83,3)	0,048
IMC(kg/m ²)	29 [26-32]	29 [26-30]	30 [22-38]	0,047
Hipertensión	1 (7,7)	1 (14,3)	0 (0)	0,335
Fumador actual	1 (7,7)	0 (0)	1 (16,7)	0,250
Exfumador	4 (30,8)	2 (28,6)	2 (33,3)	0,853
Duración de la estancia en el hospital (días)	6 [5-15]	15 [6-18]	5 [5-6]	0,074
Tratamiento con corticoides	12 (92,3)	6 (85,7)	6 (100)	0,253
<i>Constantes vitales, valores analíticos, parámetros ecocardiográficos y presión inspiratoria máxima</i>				
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 [110-122]	110 [110-126]	120 [110-122]	0,520
Presión arterial diastólica (mmHg)	60 [60-66]	60 [60-70]	60 [60-65]	0,317
Hemoglobina (g/dl)	14,6 ± 1,4	15,1 ± 1,6	14,1 ± 0,9	0,210
PCR (mg/l)	1,8 [0,8-3]	2,4 [0,8-3,9]	1,3 [0,7-1]	0,865
NT-proBNP (pg/ml)	30 [18-36]	18 [11-42]	33 [30-36]	0,224
FEV1 (%)	63,6 [61,3-69,3]	64 [62,6-71]	62,5 [60,6-68,5]	0,284
PAPS (mmHg) ^a	25 [22,5-31,5]	30 [25-33]	22 [20-25]	0,074
PIM (cmH ₂ O)	80 [65,7-101]	95 [66,4-105]	70,9 [61,5-92]	0,198
<i>Variables de PECP</i>				
Tiempo de ejercicio (s)	615 [515-751]	640 [514-756]	574 [515-720]	0,082
Frecuencia cardiaca máxima (lpm)	148 [127-163]	148 [130-169]	138 [124-163]	0,432
Índice cronotrópico ^b	0,72 [0,58-0,89]	0,87 [0,59-0,91]	0,65 [0,55-0,75]	0,475
Presión arterial sistólica máxima (mmHg)	160 [146-170]	160 [140-190]	148 [146-170]	0,758
CIR	1,12 [1,1-1,16]	1,13 [1,1-1,16]	1,1 [1,1-1,13]	0,520
VO ₂ máximo (ml/kg/min)	16,9 [15,5-21,1]	17,6 [15,5-21,1]	15,7 [13,8-27,5]	0,522
pp-VO ₂ máximo (%)	76,8 [64-87,6]	67 [61-90]	84 [77-87]	0,317
Pendiente de VE/VCO ₂	28,3 [24,5-29,1]	28,5 [22,3-34,4]	27,9 [25,7-29]	0,886

CIR, cociente de intercambio respiratorio; FC, frecuencia cardiaca; FEV1, fracción de eyección ventricular izquierda; IMC, índice de masa corporal; lpm, latidos por minuto; NT-proBNP, propeptido natriuretico tipo B aminoterminal; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; PCR, proteína C reactiva; PECP, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PIM, presión inspiratoria máxima; pp-VO₂ máximo, porcentaje del consumo máximo de oxígeno predicho; VE/VCO₂, eficiencia ventilatoria; VO₂ máximo, consumo máximo de oxígeno.

Los datos se expresan en forma de número (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Se compararon las variables iniciales de los distintos grupos de tratamiento con la prueba de la t de Student para datos no emparejados, la prueba de la U de Mann-Whitney o la prueba de la χ^2 según procediera.

^a Datos disponibles en 8 pacientes (5 del grupo de FC inicial ≥ 77 lpm y 3 del grupo de FC inicial < 77 lpm).

^b Fórmula del índice cronotrópico = FC-máxima - FC-reposo/[(220-edad) - FC-reposo].

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.10.004>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Palau P, et al. Frecuencia cardiaca basal en reposo y respuesta a un programa domiciliario de entrenamiento de la musculatura inspiratoria en COVID persistente. *Rev Esp Cardiol*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.10.004>

máximo de oxígeno (VO_2 máximo) en pacientes con COVID persistente.

El ensayo InsCOVID fue un ensayo clínico llevado a cabo en un solo centro, con un diseño enmascarado para los evaluadores, en el cual participaron 26 pacientes con COVID persistente. En este ensayo se investigó la repercusión de un EMI domiciliario de 12 semanas, en comparación con la asistencia habitual en práctica clínica sobre el VO_2 máximo en personas con síntomas persistentes tras una hospitalización por neumonía grave causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo 2 (SARS-CoV-2). El diseño y los objetivos principales del ensayo se registraron en Clinical Trials (NCT05279430) y se han publicado con anterioridad¹⁶. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes y el ensayo fue aprobado por el comité de ética de investigación local según lo establecido en la Declaración de Helsinki y en la normativa nacional.

Los criterios de inclusión para los participantes en el estudio fueron los siguientes: a) adultos sintomáticos que hubieran sido hospitalizados con anterioridad a causa de una neumonía por SARS-CoV-2; b) un mínimo de 3 meses después del alta hospitalaria, y c) consentimiento informado. Los criterios de exclusión principales fueron los siguientes: a) incapacidad de realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) máxima basal; b) cardiopatía estructural, valvulopatía o disfunción diastólica estimada mediante ecocardiografía bidimensional; c) enfermedad pulmonar importante; d) existencia de angina o isquemia durante la PECP; e) enfermedad renal crónica (filtración glomerular $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$); f) anemia (concentración de hemoglobina $< 12 \text{ g/dl}$ en mujeres y $< 13 \text{ g/dl}$ en hombres), y g) tratamiento con fármacos cronotrópicos negativos o personas portadoras de un marcapasos.

La intervención de EMI se inició con unas instrucciones de respiración diafrágica inicial utilizando un dispositivo que ofrece resistencia a la musculatura inspiratoria. A continuación, los pacientes siguieron un programa de entrenamiento domiciliario que incluía 2 sesiones diarias de 20 minutos a lo largo de 12 semanas, con un nivel de resistencia fijado en el 25-30% de su presión inspiratoria máxima. Las evaluaciones semanales realizadas por un fisioterapeuta permitieron introducir ajustes en los parámetros de resistencia.

Se evaluó la capacidad funcional máxima con el empleo de una PECP incremental y limitada por los síntomas en una bicicleta ergonómica. Se determinó la FC en reposo y en el esfuerzo máximo (FC-esfuerzo). La respuesta de la FC durante la PECP se evaluó mediante la fórmula del índice cronotrópico (IxC) = $\text{FC-máxima} - \text{FC-reposo} / [(220 - \text{edad}) - \text{FC-reposo}]$.

Se utilizó un modelo de regresión lineal mixto para analizar los cambios del VO_2 máximo entre los tratamientos. Se incluyeron como covariables los valores de edad inicial, sexo, hemoglobina, índice de masa corporal (IMC), presión inspiratoria máxima inicial y los valores iniciales de VO_2 máximo. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa STATA 17.0 (StataCorp LP, College Station, EE. UU.).

No hubo diferencias significativas basales entre los diversos grupos de tratamiento en el ensayo InsCOVID[®]. En la tabla 1 se presentan las características basales según la mediana de FC-reposo de los pacientes asignados al grupo de EMI. La mediana de edad fue de 55 (43-56) años y el 46,2% de los participantes fueron mujeres. Globalmente, los pacientes con una FC-reposo más alta eran predominantemente hombres y tenían un IMC inferior, sin que se apreciaran otras diferencias significativas.

En comparación con los pacientes del grupo de asistencia habitual, los pacientes asignados al grupo de EMI mostraron un mayor incremento del VO_2 máximo a las 12 semanas si presentaban una FC-reposo más alta en la situación basal (valor de p para la comparación de los grupos = 0,011), como se muestra en la figura 1.

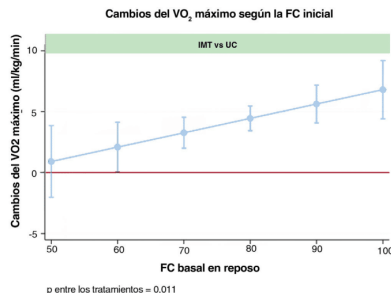


Figura 1. Cambios del VO_2 máximo según la FC basal en reposo. FC, frecuencia cardíaca; EMI, entrenamiento de musculatura inspiratoria; VO_2 máximo, consumo máximo de oxígeno; AH, asistencia habitual.

Por lo que respecta a la respuesta de la FC al tratamiento, se observó un aumento estadísticamente significativo tanto de la FC-máxima como del IxC ($\Delta + 11,42$; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,33-22,5; $p = 0,044$ y $\Delta + 0,13$, IC95%, 0,01-0,26; $p = 0,046$, respectivamente) en el grupo de EMI en comparación con el grupo de AH. A las 12 semanas no hubo diferencias significativas con el tratamiento por lo que respecta a la FC-reposo en el grupo de EMI en comparación con el grupo de AH ($\Delta - 3,85$; IC95%, - 15,8 a 8,06; $p = 0,509$).

El resultado principal de este subestudio es que la FC-reposo inicial está relacionada con la respuesta de mejora de la capacidad aerobia máxima tras un EMI. Además, se observó una mejora significativa de la respuesta de la FC al ejercicio. Globalmente, estos resultados resaltan el papel del EMI como tratamiento sencillo y útil para mejorar la capacidad aerobia en los pacientes con COVID persistente, sobre todo en los que tienen una FC-reposo más alta. Cabe destacar que los pacientes que presentaron una FC-reposo más alta y una mayor mejora de la capacidad funcional fueron, en su mayor parte, hombres con un IMC más bajo. Los resultados presentados en este caso aportan una perspectiva importante respecto a los trabajos previos⁶ ya que esclarecen qué pacientes obtienen un mayor beneficio con el empleo del EMI.

A pesar de la falta de un conocimiento claro de los mecanismos precisos a través de los cuales el EMI mejora la capacidad de ejercicio en las personas con COVID persistente, se presupone que el EMI, facilitado por la modulación del sistema nervioso autónomo cardíaco y periférico, puede mejorar la respuesta de la FC al ejercicio, así como el ergorreflejo muscular^{3,4}, con la consiguiente mejora de la tolerancia al esfuerzo a corto plazo.

La principal limitación de este subestudio *a posteriori* es su pequeño tamaño muestral, que aumenta el riesgo de error de tipo II y reduce la potencia estadística para la detección de efectos significativos. No obstante, los resultados de este estudio aportan una perspectiva útil y justifican la realización de nuevas investigaciones sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a través de los cuales el EMI mejora la tolerancia al esfuerzo en los pacientes con COVID persistente y su posible aplicación en otros trastornos cardiovasculares.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado en parte por una subvención de la Sociedad Española de Cardiología, Investigación Clínica en Cardiología, subvención SEC 2021.

Cómo citar este artículo: Palau P, et al. Frecuencia cardíaca basal en reposo y respuesta a un programa domiciliario de entrenamiento de la musculatura inspiratoria en COVID persistente. *Rev Esp Cardiol*. 2023; <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.10.004>

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes y el comité de ética de investigación local aprobó el ensayo en consonancia con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y la normativa nacional. En la elaboración de este artículo se han tenido en cuenta los posibles sesgos de sexo/género.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han leído y aprobado el original.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

Patricia Palau^{a,*}, Julio Núñez^{a,b}, Eloy Domínguez^a, Cristina Albiach^a, Paloma Marín^{a,c} y Laura López^d

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de València, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Universitat de València, Valencia, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^cFacultad de Enfermería, Universitat de València, Valencia, España

^dFacultad de Fisioterapia, Universitat de València, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patricia.palau@gmail.com (P. Palau).

✉ @PatriciaPalau1 (P. Palau).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:e63-e67.
2. Pittaras AM, Faselis C, Doumas M, et al. Heart rate at rest, exercise capacity, and mortality risk in veterans. *Am J Cardiol*. 2013;112:1605-1609.
3. Salah HM, Goldberg LR, Molinger J, et al. Diaphragmatic Function in Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1647-1659.
4. Aimo A, Saccaro LF, Borrelli C, et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1458-1467.
5. Palau P, Domínguez E, Sastre C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscular training programme on functional capacity in patients with chronic COVID-19 after a hospital discharge: protocol for a randomized control trial (InsCOVID trial). *BMJ Open Respir Res*. 2022;9:e001255.
6. Palau P, Domínguez E, González C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscle training programme on functional capacity in postdischarged patients with long COVID: the InsCOVID trial. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9:e001439.

Cómo citar este artículo: Palau P, et al. Frecuencia cardíaca basal en reposo y respuesta a un programa domiciliario de entrenamiento de la musculatura inspiratoria en COVID persistente. *Rev Esp Cardiol*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.10.004>

13.ANEXO 6: Comunicación oral en congreso



SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

Avda. de la Plata, 20 -46013 VALENCIA
Apdo 1161 - 46089 VALENCIA
Telf. 963 66 40 50
email: secretaria.tecnica@svcario.org

VICENTE BERTOMEU GONZALEZ, como Secretario de la Sociedad Valenciana de Cardiología,

Certifica,

Que D^a CLARA SASTRE ARBONA

Ha presentado un abstract con título: "Asociación entre la recuperación de la frecuencia cardíaca tras una prueba de esfuerzo y la intolerancia al ejercicio en los pacientes con COVID persistente", que ha sido aceptado para ser presentado en el XLI Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares CV 2024 y deberá ser presentado el viernes 26 de abril en el Hotel Sorolla Palace de Valencia.

Para que conste, a petición del interesado.

Valencia, 10 de abril de 2024

Vicente Bertomeu Gonzalez
Secretario Sociedad Valenciana de Cardiología

Sociedad Valenciana de Cardiología. Avda de la Plata, 20 46013 Valencia- G46335048

14.ANEXO 7: Artículo in press

Journal Pre-proof

Unravelling the Mechanisms Behind Exercise Intolerance and Recovery in Long COVID

Patricia Palau MD, PhD , Beatriz Calvo Medical Student ,
Clara Sastre BSN, RN , Eloy Domínguez MD PhD ,
Paloma Marín PhD , Cristina Flor PhD , Julio Núñez MD, PhD ,
Laura López PhD



PII: S0002-9343(24)00235-3
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.04.023>
Reference: AJM 17531

To appear in: *The American Journal of Medicine*

Received date: 12 November 2023
Accepted date: 4 April 2024

Please cite this article as: Patricia Palau MD, PhD , Beatriz Calvo Medical Student , Clara Sastre BSN, RN , Eloy Domínguez MD PhD , Paloma Marín PhD , Cristina Flor PhD , Julio Núñez MD, PhD , Laura López PhD , Unravelling the Mechanisms Behind Exercise Intolerance and Recovery in Long COVID, *The American Journal of Medicine* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.04.023>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Published by Elsevier Inc.

Unravelling the Mechanisms Behind Exercise Intolerance and Recovery in Long COVID

Authors: Patricia Palau MD, PhD^{a*}, Beatriz Calvo, Medical Student^{a*}, Clara Sastre, BSN, RN^b, Eloy Domínguez MD PhD^{a,c}, Paloma Marín PhD^{a,d}, Cristina Flor PhD^e, Julio Núñez MD, PhD^{a,f} and Laura López PhD^{a,e}

Affiliations:

^aCardiology Department. Hospital Clínico Universitario, INCLIVA. Universitat de València. Valencia, Spain.

^bHospital Francesc de Borja, Gandía, Spain

^cUniversitat Jaume I, Castellón, Spain.

^dFacultad de Enfermería, Universitat de València. Valencia, Spain.

^eFacultad de Fisioterapia. Universitat de València. Valencia, Spain.

^fCIBER Cardiovascular.

*Both authors contributed equally

Address for correspondence:

Dr Patricia Palau, MD, PhD

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario. INCLIVA. Universitat de Valencia. Valencia-Spain

Telephone number: +34961973517; fax number: 961973540 and e-mail address: patri.palau@gmail.com

Funding: This work was supported in part by a grant from Sociedad Española de Cardiología, Investigación Clínica en Cardiología, Grant SEC 2021.

Conflicts of interests: Authors declare no potential conflicts of interest to disclose.

Authorship: All authors had access to the data and a role in writing the manuscript.

Article Type: Brief observation

Word count: 1710 words.

Keywords: Inspiratory Muscle Training; Heart Rate Recovery; Exercise tolerance; Long COVID.

Running head: Mechanisms of Exercise Intolerance and Recovery in Long COVID

Journal Pre-proof

Abstract

Background: Patients suffering from long COVID may exhibit autonomic dysregulation. However, the association between autonomic dysregulation and exercise intolerance and the impact of therapeutic interventions on its modulation remain unclear. This study investigated the relationship between heart rate recovery at the first minute (HRR1), a proxy for autonomic imbalance, and exercise intolerance in patients with long COVID. Additionally, the study aimed to assess the effects of a 12-week home-based inspiratory muscle training program on autonomic modulation in this patient population.

Methods: This study is a post hoc subanalysis of a randomized trial in which 26 patients with long COVID were randomly assigned to receive either a 12-week inspiratory muscle training program or usual care alone (NCT05279430). The data were analyzed using Pearson's correlation and linear mixed regression analysis.

Results: The mean age was 50.4 ± 12.2 years, and 11 (42.3%) were women. Baseline HRR1 was significantly correlated with maximal functional capacity (peakVO_2) ($r=0.402$, $p=0.041$). Patients with lower baseline HRR1 (≤ 22 bpm) exhibited higher resting heart rates and lower peakVO_2 . Inspiratory muscle training led to a more substantial increase in peakVO_2 in patients with lower HRR1 at baseline ($p=0.019$). Additionally, a significant improvement in HRR1 was observed in the IMT group compared to the usual care group after 12-week ($\Delta +9.39$, 95% CI=2.4-16.4, $p=0.010$).

Conclusion: Lower baseline HRR1 is associated with exercise intolerance in long COVID patients and may serve as a valuable criterion for identifying individuals likely to benefit more from a home-based inspiratory muscle training program.

Introduction

Long COVID syndrome is defined by the persistence or emergence of symptoms for at least four weeks following the initial SARS-CoV-2 infection [1]. The prevalence of long COVID after 6 months of acute SARS-CoV-2 infection is notably high [2], thereby triggering substantial social and economic implications. The underlying mechanisms driving this syndrome still need to be fully comprehended [1]. Cardiovascular autonomic dysregulation, often referred to as dysautonomia, is frequently observed in individuals with long COVID and has been suggested as a potential pathophysiological mechanism underlying common symptoms associated with this syndrome [3].

Cardiovascular autonomic dysregulation in long COVID is characterized by impaired vagal tone, reduced heart rate variability and a notable sympathovagal imbalance [4]. Along this line, the heart rate recovery at the first minute (HRR1) after graded exercise provides a surrogate indicator of autonomic health in individuals affected by long COVID [3], revealing the velocity of parasympathetic reactivation during the recovery phase [5,6].

Inspiratory muscle training is a physical therapy that involves targeted exercises to fortify the inspiratory musculature. Inspiratory muscle training has positively affected cardiac autonomic control in healthy individuals and across diverse chronic disease populations [7].

Even though dysautonomia is a common condition in patients affected by long COVID [3], its association with symptom severity and the impact of various therapeutic interventions on its modulation remain uncertain. The InsCOVID trial [8,9] is a randomized clinical study assessing the impact of a 12-week home-based inspiratory muscle training program on functional capacity, comparing it to standard care, within a cohort of long COVID patients who had experienced hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia at least 12 weeks earlier. Given these previous considerations, we hypothesized that lower values of HRR1 could help us to identify those patients

with lower exercise tolerance at baseline and higher response to a 12-week home-based inspiratory muscle training program. Therefore, in this post hoc substudy of the InsCOVID trial, we aimed to investigate the relationship between HRR1 and exercise tolerance at baseline, the effects of a 12-week inspiratory muscle training program on HRR1, and the influence of baseline HRR1 on the response to a 12-week home-based inspiratory muscle training program in a selected group of long COVID patients.

Methods

The InsCOVID trial was a single-center randomized clinical trial with blinded assessors, enrolling 26 long COVID patients. It aimed to investigate the effects of a 12-week home-based inspiratory muscle training program, compared to usual care in a 1:1 ratio, on the maximal functional capacity (peakVO₂) of individuals who had persistent symptoms (exertional dyspnea and/or fatigue) for more than 3 months following hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia. The trial's protocol, rationale, design, and primary outcomes were registered and previously published [8,9]. Informed consent was obtained from all participants, and the trial received approval from the local research ethics committee (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Clínic Universitari de València, 2021/226), following the principles outlined in the Declaration of Helsinki and national regulations.

Participants

The study's inclusion criteria encompassed individuals aged 18 and above previously hospitalized for SARS-CoV-2 pneumonia with ongoing symptoms for a minimum of three months and the provision of informed consent. Exclusion criteria included: (a) the inability to undergo a maximal baseline CPET; (b) the presence of structural or valve heart disease; (c) effort angina or ischemia during CPET; (d) a history of vascular or chronic obstructive pulmonary disease; (e) treatment with digitalis, calcium channel blockers, β -blockers, or ivabradine; (f) chronic kidney disease (glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²); (g) individuals with pacemakers or a history of atrial fibrillation; (h) the presence of autoimmune, inflammatory, or active neoplastic diseases; (i) anemia; and (j) pregnancy.

Interventions

Patients allocated to home-based inspiratory muscle training intervention commenced with an initial diaphragmatic breathing instruction using a threshold inspiratory muscle trainer. Subsequently, patients followed a 12-week plan with two 20-minute daily sessions featuring resistance set at 25-30% of their maximal inspiratory pressure. Systematic weekly assessments conducted by a physiotherapist facilitated progressive resistance adjustments. Patients indicated good tolerance to the daily sessions.

Maximal functional capacity was evaluated using incremental and symptom-limited CPET on a bicycle ergometer, with a ramp protocol of 10 W increments every 1 min. Maximal functional capacity was defined when the patient stopped pedalling because of symptoms, and the respiratory exchange ratio was ≥ 1.1 . PeakVO₂ was considered the highest value of oxygen consumption during the last 20 seconds of exercise, and the percent of predicted peakVO₂ was calculated using the Wasserman equation [10].

The heart rate was evaluated at rest, peak effort, and the first minute of the recovery phase. HRR1 was defined as the difference between maximal exercise heart rate and heart rate at the first minute into recovery [11].

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means ($\pm$ standard deviation) or medians (interquartile range) and discrete as percentages. Baseline variables were compared among groups based on median baseline HRR1 values using the unpaired t-test, Wilcoxon rank sum test, or chi-square test as appropriate.

Pearson's correlation test determined correlations between HRR1 and percent of predicted peakVO₂ at baseline. A linear mixed regression model was used to analyze the effects of inspiratory muscle training program on HRR1, and the baseline value of the endpoint was included

as a covariate. We used a linear mixed regression model to analyze between-treatment changes in peakVO₂ along baseline HRR1, comparing the effects of the inspiratory muscle training intervention vs usual care. Baseline age, sex, body mass index, rest-HR, C-reactive protein, maximal inspiratory pressure, and the baseline values of peakVO₂ were included as covariates. All analyses were performed with STATA 17.0 [StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC.].

Results

The mean age of the sample was 50.4 ± 12.2 years, with 46.2% of the participants being women. Baseline characteristics across median baseline HRR1 are presented in Table 1. Overall, patients with lower HRR1 showed higher rest heart rate, lower peakVO₂, and percent of predicted peakVO₂, with no other significant differences. There were no significant differences across treatment arms (patient allocated to inspiratory muscle training program arm vs usual care arm) at baseline in the InsCOVID trial [6].

At baseline, HRR1 was moderately correlated with the percent of predicted peakVO₂ ($r = 0.402$, $p = 0.041$), as shown in Figure 1. Regarding the HRR1 response to inspiratory muscle training at 12-week, a statistically significant increase in HRR1 was observed ($\Delta +9.39$, 95% confidence interval [CI]= 2.4-16.4, $p = 0.010$) in the inspiratory muscle training arm (Figure 2). Compared to patients in the usual care arm, individuals assigned to the inspiratory muscle training arm exhibited an enhanced increment in peakVO₂ if they presented with a lower HRR1 at baseline (p -value for between-treatment comparison=0.019), as illustrated in Figure 3.

Discussion

The main finding of this substudy of the InsCOVID trial highlights the potential role of autonomic dysfunction as a mechanistic contributor to exercise intolerance in long COVID patients. Our results revealed a significant association between baseline HRR1 and exercise tolerance or responsiveness to an inspiratory muscle training program. The present findings underscore the relevance of HRR1 as a practical, cost-effective, and easily collected surrogate for assessing autonomic nervous system function, exercise tolerance and guiding simple therapeutic interventions to improve exercise capacity in this specific patient population.

Individuals suffering from long COVID frequently present a heightened prevalence of cardiovascular autonomic dysregulation [3,4,12]. Additionally, baseline conditions of elevated body mass index and/or physical inactivity may exacerbate the impairment of autonomic modulation in long COVID patients [12]. As exercise training has demonstrated positive effects on autonomic balance in healthy individuals [6], one could anticipate analogous effects for patients grappling with long COVID. However, existing evidence that evaluated the impact of aerobic exercise and resistance training on autonomic modulation did not yield positive results [13], despite rehabilitation interventions being associated with improvements in functional exercise capacity, dyspnea, and quality of life [13,14].

Regarding inspiratory muscle training programs, previous evidence has demonstrated favourable effects on autonomic function when incorporating inspiratory muscle training into conventional rehabilitation interventions for long COVID [15]. Furthermore, in congruence with our previous findings [9], a recent meta-analysis that evaluated the effects of inspiratory muscle training in long COVID revealed significant benefits in maximal functional capacity [16].

Although the precise mechanisms by which inspiratory muscle training might improve cardiac autonomic modulation and exercise capacity remain unclear, previous literature suggests that an induced reduction in breathing frequency and increased tidal volume at rest [7], as well as potential structural changes in inspiratory muscle fibers [16,17], may be potential links between inspiratory muscle training and improvements in exercise tolerance or cardiac autonomic control. Based on previous research, HRR1 in healthy individuals is regulated by a cardiac vagal function in response to the baroreceptor and muscle reflexes [5,6]. Furthermore, prior evidence has demonstrated that decreased HRR1 is associated with poor prognosis in apparently healthy adults and those with cardiovascular diseases and systemic disorders [5]. In alignment with this idea and consistent with recent evidence, we postulate that other mechanisms could be implicated. The first is that diaphragmatic breathing and strengthening through inspiratory muscle training could modulate arterial baroreflex sensitivity, consequently improving sympathovagal balance [17]. The second is that inspiratory muscle training could attenuate the altered muscular reflexes of a highly metabolically active muscle such as the diaphragm [17,18], improving short-term exercise tolerance.

Study Limitations

Some limitations must be addressed. First, as a single-centre study, the generalizability of our results to other populations may be limited. Second, this study has a relatively small number of participants, leading to an increased risk of type II error and reduced statistical power to detect significant effects. Third, we acknowledge that this is a post-hoc analysis; the original InsCOVID study was not designed to evaluate the current hypothesis.

Conclusions

This post-hoc analysis of the InsCOVID study highlights the significance of lower baseline HRR1 values in identifying long COVID patients with diminished functional capacity in whom the incorporation of a home-based inspiratory muscle training program was associated with a greater short-term improvement in maximal functional capacity and HRR1.

These findings suggest the potential role of autonomic dysfunction as a mechanistic contributor to exercise intolerance in long COVID patients. Furthermore, inspiratory muscle training emerges as a simple and effective intervention for improving exercise tolerance in this subset of patients with long COVID and autonomic dysfunction. This hypothesis-generating analysis lays the groundwork for future prospective, well-powered, and controlled studies that assess the effects of inspiratory muscle training programs as a therapeutic in patients with long COVID and parameters of dysautonomia.

REFERENCES

1. Szabo S, Zayachkivska O, Hussain A, Muller V. What is really 'Long COVID'? *Inflammopharmacology*. 2023;31:551-557.
2. Pérez-González A, Araújo-Ameijeiras A, Fernández-Villar A, Crespo M, Poveda E; Cohort COVID-19 of the Galicia Sur Health Research Institute. Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2022;12:3369.
3. Marques KC, Quaresma JAS, Falcão LFM. Cardiovascular autonomic dysfunction in "Long COVID": pathophysiology, heart rate variability, and inflammatory markers. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1256512.
4. Chan J, Senior H, Homitz J, et al. Individuals with a previous symptomatic COVID-19 infection have altered heart rate and blood pressure variability during acute exercise. *Front Physiol*. 2023;14:1052369.
5. Okutucu S, Karakulak UN, Aytemir K, et al. Heart rate recovery: a practical clinical indicator of abnormal cardiac autonomic function. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9:1417-30.
6. Coote JH. Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. *Exp Physiol*. 2010;95:431-40.
7. Rodrigues GD, Dal Lago P, da Silva Soares PP. Time-dependent effects of inspiratory muscle training and detraining on cardiac autonomic control in older women. *Exp Gerontol*. 2021 Jul 15;150:111357.
8. Palau P, Domínguez E, Sastre C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscular training programme on functional capacity in patients with chronic COVID-19 after a hospital discharge: protocol for a randomized control trial (InsCOVID trial). *BMJ Open Respir Res*. 2022; 9: e001255.

9. Palau P, Domínguez E, González C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscle training programme on functional capacity in post-discharged patients with long COVID: the InsCOVID trial. *BMJ Open Respir Res.* 2022; e001439.
10. K. Wasserman. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Lippincott Williams & Wilkins, (2005), pp. 160-182.
11. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126:2261-74.
12. Freire APCF, Lira FS, Morano AEVA, et al. Role of Body Mass and Physical Activity in Autonomic Function Modulation on Post-COVID-19 Condition: An Observational Subanalysis of Fit-COVID Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Feb 21;19(4):2457.
13. Colas C, Le Berre Y, Fanget M, et al. Physical Activity in Long COVID: A Comparative Study of Exercise Rehabilitation Benefits in Patients with Long COVID, Coronary Artery Disease and Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20:6513.
14. Poulipoulou DV, Macdermid JC, Saunders E, et al. Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2333838.
15. Del Valle MF, Valenzuela J, Marzuca-Nassr GN, et al. Eight Weeks of Supervised Pulmonary Rehabilitation Are Effective in Improving Resting Heart Rate and Heart Rate Recovery in Severe COVID-19 Patient Survivors of Mechanical Ventilation. *Medicina (Kaunas).* 2022 Apr 5;58(4):514

16. Chen Y, Liu X, Tong Z. Can inspiratory muscle training benefit patients with COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2023;95:e28956.
17. Salah HM, Goldberg LR, Molinger J, et al. Diaphragmatic Function in Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80:1647-1659.
18. Sze S, Pan D, Moss AJ, et al. Overstimulation of the ergoreflex-A possible mechanism to explain symptoms in long COVID. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:940832.

Figure legends

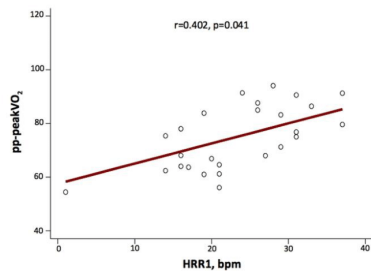


Figure 1. Correlation between HRR1 and pp-peakVO₂.

HRR1, heart rate recovery at the first minute; pp-peak VO₂, percent of predicted peak oxygen consumption.

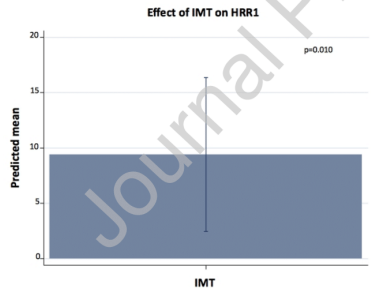


Figure 2. Change in mean HHR1 after inspiratory muscle training program compared to usual care.

HRR1, heart rate recovery at the first minute; IMT, inspiratory muscle training.

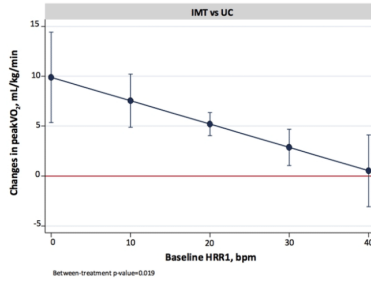


Figure 3. PeakVO₂ changes across baseline HHR1.

HRR1, heart rate recovery at the first minute; IMT, inspiratory muscle training; peakVO₂, peak oxygen consumption; UC, usual care.

Table 1. Baseline characteristics of the patients stratified by median baseline HRR1

Variables	All patients	HRR1 ≤ 22	HRR1 > 22	p-value
n (%)	26 (100)	13 (50)	13 (50)	
Demographic and medical history				
Age, years	50.4±12.2	49.4±13.2	51.4±11.5	0.638
Women, n (%)	11 (42.3)	4 (30.8)	7 (53.9)	0.231
BMI, kg/m ²	29 (26-32)	29 (26-31)	30 (27-32)	0.673
Hypertension, n (%)	3 (11.5)	3 (23.1)	0 (0.0)	0.033
Current smoker, n (%)	1 (3.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	0.232
Prior smoker, n (%)	8 (30.8)	2 (15.4)	6 (46.2)	0.084
Length of hospital stay, days	8 (5-15)	9 (6-15)	7 (5-15)	0.488
Received steroids, n (%)	25 (96.2)	12 (92.3)	13 (100)	0.232
Time to the first CPET from discharge, days	362±105	360±117	365±96	0.418
Vital signs				
Heart rate at rest, b.p.m.	77±11	79±14	76±6	0.003
Systolic blood pressure at rest, mmHg	117±12	114±10	120±12	0.617

Diastolic blood pressure at rest, mmHg	61±5	62±6	61±5	0.668
Laboratory values, echocardiography parameters and pulmonary function test				
Haemoglobin, g/dL	14.6±1.1	14.8±1.2	14.3±1.1	0.792
CRP, mg/L	1.6 (0.8-3.2)	1.8 (0.8-3)	1.4 (1.1-3.9)	0.959
NT-proBNP, pg/mL	28 (14-43)	18 (11-42)	33 (18-43)	0.198
LVEF, %	65.6±6.1	67±6.9	64±5.2	0.332
PAPS, mmHg*	27.7±4.7	28±5.6	27±3.3	0.243
DLCO, %	72.5±13.3	74.3±13.5	70.6±13.3	0.960
pp-MIP, %	87 (71-103)	91 (81-103)	78 (71-93)	0.317
CPET Variables				
Workload, W	119.5±36	113±27	126±43	0.118
Exercise time, sec	684.8±218.7	648.9±162.1	720±265.7	0.100
Peak heart rate, bpm	139±20	139±24	140±17	0.218
Chronotropic index†	0.64±0.19	0.66±0.20	0.70±0.19	0.881
Peak systolic blood pressure, mmHg	157±20	154±19	159±21	0.710
RER	1.12 (1.1-1.16)	1.11 (1.1-1.16)	1.12 (1.1-1.13)	0.872

PeakVO ₂ , mL/kg/min	18.9±5	18.2±3.1	19.6±6.4	0.018
Percent of predicted peakVO ₂ , %	75.2 (62.4-86.4)	63.5 (61-68.1)	85 (77-90.6)	0.009
VE/VCO ₂ slope	29.4±5.2	29.5±6	29.2±4.4	0.279

*Data available in 15 patients (9 in the HRR1 ≤ 22 group and 6 in the HRR1 > 22 group).

†Cronotropic index formula= peak HR-rest HR/ [(220-age)-rest(HR)].

Continuous variables are presented as median (interquartile range), and categorical variables are as percentages.

BMI, body mass index; CPET, cardiopulmonary exercise testing; CRP, C-reactive protein; DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; LVEF: left ventricle ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro b-type natriuretic peptide; PASP: pulmonary artery systolic pressure; peakVO₂, peak oxygen consumption; pp-MIP, percent of predicted maximal inspiratory pressure; pp-peakVO₂, percent of predicted peak oxygen consumption, RER, respiratory exchange ratio; VE/VCO₂slope, ventilatory efficiency.

Clinical Significance:

- The heart rate recovery at the first minute (HRR1), a surrogate of autonomic function, was associated with exercise intolerance in long COVID.
- Lower HRR1 at baseline identifies those patients with poor exercise tolerance and those likely to benefit more from a home-based inspiratory muscle training program.
- Home-based inspiratory muscle training program significantly increased exercise tolerance in patients with long COVID, especially those with baseline dysautonomia.

12. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografia

1. Nuevo coronavirus 2019 [Internet]. [citado 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Jiang S, Shi ZL. The First Disease X is Caused by a Highly Transmissible Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Virol Sin.* 1 de junio de 2020;35(3):263-5.
3. Another Decade, Another Coronavirus | NEJM [Internet]. [citado 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2001126>
4. Liu SL, Saif L. Emerging Viruses without Borders: The Wuhan Coronavirus. *Viruses.* febrero de 2020;12(2):130.
5. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas.* 2020;21(1):17-22.
6. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* junio de 2020;92(6):595-601.
7. Liu J, Xiao Y, Shen Y, Shi C, Chen Y, Shi P, et al. Detection of SARS-CoV-2 by RT-PCR in anal from patients who have recovered from coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* octubre de 2020;92(10):1769-71.
8. Guía clínica para la atención al paciente LONG COVID/COVID persistente [Internet]. [citado 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/363-guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-long-covid-covid-persistente>
9. Full article: Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes [Internet]. [citado 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1729071>

Bibliografía

10. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 1 de septiembre de 2020;173(5):362-7.
11. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
12. Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, Francisco EB, Long E, Pise A, et al. Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. *Front Immunol.* 2021;12:700782.
13. Rajan S, Khunti K, Alwan N, Steves C, MacDermott N, Morsella A, et al. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2021 [citado 20 de enero de 2024]. (European Observatory Policy Briefs). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569598/>
14. Carmona-Torre F, Mínguez-Olaondo A, López-Bravo A, Tijero B, Grozeva V, Walcker M, et al. Dysautonomia in COVID-19 Patients: A Narrative Review on Clinical Course, Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Front Neurol.* 2022;13:886609.
15. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 [citado 20 de enero de 2024]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>
16. Gorna R, MacDermott N, Rayner C, O'Hara M, Evans S, Agyen L, et al. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *Lancet Lond Engl.* 6 de febrero de 2021;397(10273):455-7.
17. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2020 [citado 21 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>

18. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract.* mayo de 2021;5:100025.
19. Medscape [Internet]. [citado 21 de enero de 2024]. Fauci Introduces New Acronym for Long COVID. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/946419>
20. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* abril de 2022;22(4):e102-7.
21. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa - PMC [Internet]. [citado 21 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8590955/>
22. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* abril de 2021;27(4):626-31.
23. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* abril de 2021;174(4):576-8.
24. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 11 de agosto de 2020;324(6):603-5.
25. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* febrero de 2021;27(2):258-63.
26. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 16 de enero de 2021;397(10270):220-32.

Bibliografía

27. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 20 de mayo de 2021;19(1):129.
28. Rodríguez Ledo P, Armenteros del Olmo L, Guerrero Caballero S, Bilbao Fernández en representación de SE de MG y de F (SEMG) y colectivo LCA. La persistencia de síntomas de la COVID-19 y su diagnóstico en la primera ola de la pandemia en España. *Med Gen Fam.* 2021;10(2):53-9.
29. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* julio de 2021;6:100122.
30. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* octubre de 2021;27(10):1507-13.
31. Goldstein DS. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* agosto de 2020;30(4):299-315.
32. Ladlow P, O'Sullivan O, Houston A, Barker-Davies R, May S, Mills D, et al. Dysautonomia following COVID-19 is not associated with subjective limitations or symptoms but is associated with objective functional limitations. *Heart Rhythm.* abril de 2022;19(4):613-20.
33. Dewar A, Kass L, Stephens RCM, Tetlow N, Desai T. Heart Rate Recovery Assessed by Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Cardiovascular Disease: Relationship with Prognosis. *Int J Environ Res Public Health.* 7 de marzo de 2023;20(6):4678.
34. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in

- athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 15 de noviembre de 1994;24(6):1529-35.
35. Cheshire WP. Autonomic History, Examination, and Laboratory Evaluation. *Contin Minneap Minn.* febrero de 2020;26(1):25-43.
36. Huang PH, Leu HB, Chen JW, Lin SJ. Heart rate recovery after exercise and endothelial function--two important factors to predict cardiovascular events. *Prev Cardiol.* 2005;8(3):167-70; quiz 171.
37. Qiu S, Cai X, Sun Z, Li L, Zuegel M, Steinacker JM, et al. Heart Rate Recovery and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc.* 9 de mayo de 2017;6(5):e005505.
38. Larsen NW, Stiles LE, Shaik R, Schneider L, Muppidi S, Tsui CT, et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: A global survey of 2,314 adults. *Front Neurol.* 2022;13:1012668.
39. Eldokla AM, Mohamed-Hussein AA, Fouad AM, Abdelnaser MG, Ali ST, Makhoulouf NA, et al. Prevalence and patterns of symptoms of dysautonomia in patients with long-COVID syndrome: A cross-sectional study. *Ann Clin Transl Neurol.* junio de 2022;9(6):778-85.
40. Alam M, Smirk FH. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol.* 3 de junio de 1937;89(4):372-83.
41. Aimo A, Saccaro LF, Borrelli C, Fabiani I, Gentile F, Passino C, et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease. *Eur J Heart Fail.* septiembre de 2021;23(9):1458-67.
42. Sze S, Pan D, Moss AJ, Ong CK, Pareek M, Squire IB, et al. Overstimulation of the ergoreflex-A possible mechanism to explain symptoms in long COVID. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:940832.
43. Salah HM, Goldberg LR, Molinger J, Felker GM, Applefeld W, Rassaf T, et al. Diaphragmatic Function in Cardiovascular Disease:

Bibliografía

- JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 25 de octubre de 2022;80(17):1647-59.
44. Laoutaris ID. Exercise intolerance and skeletal muscle metaboreflex activity in chronic heart failure: Do we need to recruit more muscle in exercise training? *Eur J Prev Cardiol*. noviembre de 2020;27(17):1858-61.
 45. de Abreu RM, Rehder-Santos P, Minatel V, Dos Santos GL, Catai AM. Effects of inspiratory muscle training on cardiovascular autonomic control: A systematic review. *Auton Neurosci Basic Clin*. diciembre de 2017;208:29-35.
 46. Springer J, Springer JJ, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail*. noviembre de 2017;4(4):492-8.
 47. Clark AL. Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart Br Card Soc*. enero de 2006;92(1):12-6.
 48. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. octubre de 2020;6(4):00542-2020.
 49. Lo YL. COVID-19, fatigue, and dysautonomia. *J Med Virol*. marzo de 2021;93(3):1213.
 50. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. agosto de 2021;38:101019.
 51. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 25 de agosto de 2020;95(8):e1060-70.

52. Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, et al. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 7 de diciembre de 2021;97(23):e2269-81.
53. García DAB, Sánchez DVM, Bayón DÁM, Romero DFN, García DJP. PROTOCOLO PARA LA CONTINUIDAD ASISTENCIAL DEL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE COVID19.
54. Abizanda González M. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). *Prog Obstet Ginecol*. septiembre de 2012;55:8.
55. Ferrandi PJ, Alway SE, Mohamed JS. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1 de octubre de 2020;129(4):864-7.
56. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LDNJ, Alves MJNN, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979. diciembre de 2011;58(6):1049-56.
57. Ferreira JB, Plentz RDM, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 5 de junio de 2013;166(1):61-7.
58. Caruso FR, Arena R, Phillips SA, Bonjorno JC, Mendes RG, Arakelian VM, et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. junio de 2015;51(3):281-9.
59. Murad K, Brubaker PH, Fitzgerald DM, Morgan TM, Goff DC, Soliman EZ, et al. Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Congest Heart Fail Greenwich Conn*. 2012;18(4):192-7.

Bibliografia

60. Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, et al. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2022;101(6):593-601.
61. Barbara C, Clavario P, De Marzo V, Lotti R, Guglielmi G, Porcile A, et al. Effects of exercise rehabilitation in patients with long coronavirus disease 2019. *Eur J Prev Cardiol.* 25 de mayo de 2022;29(7):e258-60.
62. McNarry MA, Berg RMG, Shelley J, Hudson J, Saynor ZL, Duckers J, et al. Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* octubre de 2022;60(4):2103101.
63. Eckberg DL, Nerhed C, Wallin BG. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol.* agosto de 1985;365:181-96.
64. Kaminski DM, Schaan BD, da Silva AMV, Soares PP, Lago PD. Inspiratory muscle training in patients with diabetic autonomic neuropathy: a randomized clinical trial. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* agosto de 2015;25(4):263-6.
65. HajGhanbari B, Yamabayashi C, Buna TR, Coelho JD, Freedman KD, Morton TA, et al. Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses. *J Strength Cond Res.* junio de 2013;27(6):1643-63.
66. Sales AT do N, Fregonezi GA de F, Ramsook AH, Guenette JA, Lima INDF, Reid WD. Respiratory muscle endurance after training in athletes and non-athletes: A systematic review and meta-analysis. *Phys Ther Sport Off J Assoc Chart Physiother Sports Med.* enero de 2016;17:76-86.
67. Bosnak-Guclu M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Tulumen E, Aytemir K, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respir Med.* noviembre de 2011;105(11):1671-81.

68. Plentz RDM, Sbruzzi G, Ribeiro RA, Ferreira JB, Dal Lago P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Arq Bras Cardiol.* agosto de 2012;99(2):762-71.
69. Cordeiro ALL, de Melo TA, Neves D, Luna J, Esquivel MS, Guimarães ARF, et al. Inspiratory Muscle Training and Functional Capacity in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg.* abril de 2016;31(2):140-4.
70. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 18 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2019 [citado 18 de febrero de 2024]. Buena Práctica Clínica. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/buena-practica-clinica/>
72. Palau P, Domínguez E, Sastre C, Martínez ML, Gonzalez C, Bondía E, et al. Effect of a home-based inspiratory muscular training programme on functional capacity in patients with chronic COVID-19 after a hospital discharge: protocol for a randomised control trial (InsCOVID trial). *BMJ Open Respir Res.* 5 de julio de 2022;9(1):e001255.
73. Hopewell S, Boutron I, Chan AW, Collins GS, de Beyer JA, Hróbjartsson A, et al. An update to SPIRIT and CONSORT reporting guidelines to enhance transparency in randomized trials. *Nat Med.* septiembre de 2022;28(9):1740-3.
74. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 24 de marzo de 2010;340:c869.

Bibliografía

75. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 5 de febrero de 2013;158(3):200-7.
76. Anaemia [Internet]. [citado 18 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/anaemia>
77. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* octubre de 2007;28(20):2539-50.
78. Stringer WW, Hansen JE, Wasserman K. Cardiac output estimated noninvasively from oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. marzo de 1997;82(3):908-12.
79. Buchholz I, Thielker K, Feng YS, Kupatz P, Kohlmann T. Measuring changes in health over time using the EQ-5D 3L and 5L: a head-to-head comparison of measurement properties and sensitivity to change in a German inpatient rehabilitation sample. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* abril de 2015;24(4):829-35.
80. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria.* 15 de octubre de 2001;28(6):425-30.
81. Moawd SA, Azab AR, Alrawaili SM, Abdelbasset WK. Inspiratory Muscle Training in Obstructive Sleep Apnea Associating Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Control Study. *BioMed Res Int.* 2020;2020:5036585.
82. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Schmid JP, Vergara P, Ramón JM, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* diciembre de 2014;21(12):1465-73.

83. Palau P, Domínguez E, Gonzalez C, Bondía E, Albiach C, Sastre C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscle training programme on functional capacity in postdischarged patients with long COVID: the InsCOVID trial. *BMJ Open Respir Res.* diciembre de 2022;9(1):e001439.
84. Pouliopoulou DV, Macdermid JC, Saunders E, Peters S, Brunton L, Miller E, et al. Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 5 de septiembre de 2023;6(9):e2333838.
85. Chen Y, Liu X, Tong Z. Can inspiratory muscle training benefit patients with COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* agosto de 2023;95(8):e28956.
86. Colas C, Le Berre Y, Fanget M, Savall A, Killian M, Goujon I, et al. Physical Activity in Long COVID: A Comparative Study of Exercise Rehabilitation Benefits in Patients with Long COVID, Coronary Artery Disease and Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health.* 3 de agosto de 2023;20(15):6513.
87. Rodrigues GD, Gurgel JL, Gonçalves TR, da Silva Soares PP. Inspiratory muscle training improves physical performance and cardiac autonomic modulation in older women. *Eur J Appl Physiol.* junio de 2018;118(6):1143-52.
88. Cutrim ALC, Duarte AAM, Silva-Filho AC, Dias CJ, Urtado CB, Ribeiro RM, et al. Inspiratory muscle training improves autonomic modulation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease subjects: A randomized-controlled trial. *Respir Physiol Neurobiol.* mayo de 2019;263:31-7.
89. Huang CC, Lai YR, Wu FA, Kuo NY, Tsai YC, Cheng BC, et al. Simultaneously Improved Pulmonary and Cardiovascular Autonomic Function and Short-Term Functional Outcomes in Patients with Parkinson's Disease after Respiratory Muscle Training. *J Clin Med.* 22 de enero de 2020;9(2):316.

Bibliografia

90. Mello PR, Guerra GM, Borile S, Rondon MU, Alves MJ, Negrão CE, et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012;32(5):255-61.
91. Sari F, Bayram S, Pala GG, Çömçe F, Küçük H, Oskay D. Effects of Inspiratory Muscle Training in Patients with post-COVID-19. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 27 de diciembre de 2022;19(3):581-8.
92. Şahin H, Naz İ, Karadeniz G, Süneçli O, Polat G, Ediboğlu O. Effects of a home-based pulmonary rehabilitation program with and without telecoaching on health-related outcomes in COVID-19 survivors: a randomized controlled clinical study. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 2023;49(1):e20220107.
93. Teixeira DO Amaral V, Viana AA, Heubel AD, Linares SN, Martinelli B, Witzler PHC, et al. Cardiovascular, Respiratory, and Functional Effects of Home-Based Exercise Training after COVID-19 Hospitalization. *Med Sci Sports Exerc.* 1 de noviembre de 2022;54(11):1795-803.
94. Li J, Xia W, Zhan C, Liu S, Yin Z, Wang J, et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): a randomised controlled trial. *Thorax.* julio de 2022;77(7):697-706.
95. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* mayo de 2020;39:101166.
96. Okan F, Okan S, Duran Yücesoy F. Evaluating the Efficiency of Breathing Exercises via Telemedicine in Post-Covid-19 Patients: Randomized Controlled Study. *Clin Nurs Res.* junio de 2022;31(5):771-81.
97. Philip KEJ, Owles H, McVey S, Pagnuco T, Bruce K, Brunjes H, et al. An online breathing and wellbeing programme (ENO Breathe) for people with persistent symptoms following COVID-19: a parallel-

- group, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 1 de septiembre de 2022;10(9):851-62.
98. Del Corral T, Fabero-Garrido R, Plaza-Manzano G, Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, López-de-Uralde-Villanueva I. Home-based respiratory muscle training on quality of life and exercise tolerance in long-term post-COVID-19: Randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* febrero de 2023;66(1):101709.
99. Capin JJ, Jolley SE, Morrow M, Connors M, Hare K, MaWhinney S, et al. Safety, feasibility and initial efficacy of an app-facilitated telerehabilitation (AFTER) programme for COVID-19 survivors: a pilot randomised study. *BMJ Open.* 26 de julio de 2022;12(7):e061285.
100. De Souza Y, MacEdo J, Nascimento R, Alves M a. M, Medeiros S, Leal L, et al. Low-Intensity Pulmonary Rehabilitation Through Videoconference for Post-Acute COVID-19 Patients. *Am J Respir Crit Care Med [Internet].* 2021 [citado 18 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.TP101>
101. Rodríguez-Blanco C, Bernal-Utrera C, Anarte-Lazo E, Gonzalez-Gerez JJ, Saavedra-Hernandez M. A 14-Day Therapeutic Exercise Telerehabilitation Protocol of Physiotherapy Is Effective in Non-Hospitalized Post-COVID-19 Conditions: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 18 de enero de 2023;12(3):776.
102. Jimeno-Almazán A, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz BJ, Courel-Ibáñez J, et al. Effects of a concurrent training, respiratory muscle exercise, and self-management recommendations on recovery from post-COVID-19 conditions: the RECOVE trial. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 1 de enero de 2023;134(1):95-104.
103. Jimeno-Almazán A, Franco-López F, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Sánchez-Agar JA, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports.* diciembre de 2022;32(12):1791-801.

Bibliografía

104. Romanet C, Wormser J, Fels A, Lucas P, Prudat C, Sacco E, et al. Effectiveness of endurance training rehabilitation after hospitalisation in intensive care for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome on dyspnoea (RECOVER): a randomised controlled, open-label multicentre trial [Internet]. medRxiv; 2022 [citado 19 de marzo de 2024]. p. 2022.08.29.22279327. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.29.22279327v1>
105. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2023;21(3):133-46.
106. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in «long COVID»: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med Lond Engl.* enero de 2021;21(1):e63-7.
107. Jamouille M, Kazeneza-Mugisha G, Zayane A. Follow-Up of a Cohort of Patients with Post-Acute COVID-19 Syndrome in a Belgian Family Practice. *Viruses.* 9 de septiembre de 2022;14(9):2000.
108. Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallée A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Sci Rep.* 7 de julio de 2021;11(1):14042.
109. Aparisi Á, Ladrón R, Ybarra-Falcón C, Tobar J, San Román JA. Exercise Intolerance in Post-Acute Sequelae of COVID-19 and the Value of Cardiopulmonary Exercise Testing- a Mini-Review. *Front Med.* 2022;9:924819.
110. Szekely Y, Lichter Y, Sadon S, Lupu L, Taieb P, Banai A, et al. Cardiorespiratory Abnormalities in Patients Recovering from Coronavirus Disease 2019. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* diciembre de 2021;34(12):1273-1284.e9.
111. Marques KC, Silva CC, Trindade S da S, Santos MC de S, Rocha RSB, Vasconcelos PF da C, et al. Reduction of Cardiac Autonomic Modulation and Increased Sympathetic Activity by Heart Rate

- Variability in Patients With Long COVID. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:862001.
112. Suh HW, Kwon CY, Lee B. Long-Term Impact of COVID-19 on Heart Rate Variability: A Systematic Review of Observational Studies. *Healthc Basel Switz*. 11 de abril de 2023;11(8):1095.
 113. Fu Q, Levine BD. Exercise and the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:147-60.
 114. Besnier F, Labrunée M, Pathak A, Pavy-Le Traon A, Galès C, Sénard JM, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil Med*. enero de 2017;60(1):27-35.
 115. Kingsley JD, Figueroa A. Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging*. mayo de 2016;36(3):179-87.
 116. Krüerke D, Simões-Wüst AP, Kaufmann C, Frank M, Faldey A, Heusser P, et al. Can Speech-Guided Breathing Influence Cardiovascular Regulation and Mood Perception in Hypertensive Patients? *J Altern Complement Med N Y N*. marzo de 2018;24(3):254-61.
 117. Anderson DE, McNeely JD, Windham BG. Regular slow-breathing exercise effects on blood pressure and breathing patterns at rest. *J Hum Hypertens*. diciembre de 2010;24(12):807-13.
 118. Karemaker JM. Counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mayo de 2009;106(5):1742-3; discussion 1744.
 119. Goulart CDL, Simon JC, Schneiders PDB, San Martin EA, Cabiddu R, Borghi-Silva A, et al. Respiratory muscle strength effect on linear and nonlinear heart rate variability parameters in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1671-7.

Bibliografía

120. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci Basic Clin.* 20 de julio de 2001;90(1-2):47-56.
121. Elstad M, O'Callaghan EL, Smith AJ, Ben-Tal A, Ramchandra R. Cardiorespiratory interactions in humans and animals: rhythms for life. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1 de julio de 2018;315(1):H6-17.
122. Dick TE, Mims JR, Hsieh YH, Morris KF, Wehrwein EA. Increased cardio-respiratory coupling evoked by slow deep breathing can persist in normal humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 1 de diciembre de 2014;204:99-111.