



TESIS DOCTORAL

Técnicas de imagen cardio-pulmonar no invasivas y pruebas funcionales respiratorias: identificación de secuelas cardiopulmonares durante la pandemia por COVID-19.

Autor:

Luca Vannini

Directores:

Maria Dolores Martín Ríos

Carmen Jiménez López-Guarch

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud URJC

Escuela Internacional de Doctorado

2023

ÍNDICE

ACRÓNIMOS.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Definición y conceptos.....	9
1.2 Microbiología: conocimientos básicos de interés.....	13
1.3 Antecedentes históricos.....	14
1.4. Epidemiología de las secuelas post COVID.....	15
1.5 Fisiopatología de las secuelas cardiopulmonares post COVID.....	17
1.6. Manifestaciones clínicas de las secuelas post COVID.....	20
1.7. Técnicas de diagnóstico de las secuelas cardiopulmonares post COVID.....	23
1.7.1 Técnicas de imagen no invasivas.....	23
1.7.1.1 Técnicas Radiológicas: RX Tórax y TC.....	23
1.7.1.2 Ecografía Pulmonar.....	28
1.7.1.3 Ecocardiografía de ejercicio.....	29
1.7.2 Pruebas Funcionales Respiratorias Estáticas y Dinámicas.....	31
1.7.2.1 Pruebas Funcionales Respiratorias Estáticas.....	32
1.7.2.2 Pruebas Funcionales Dinámicas: Prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno (CPET).....	35
1.8 Tromboembolismo Pulmonar y SARS-CoV2.....	46
1.9 Cuestionarios de Calidad de Vida para valorar las secuelas post SARS-CoV2...	48
1.10. Tratamiento de las secuelas cardiopulmonares post COVID.....	50
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	53
2.1 Justificación del estudio.....	55
2.2 Hipótesis del estudio.....	56
Hipótesis 1.....	56
Hipótesis 2.....	56
2.3 Objetivos principales del estudio.....	57
2.4 Objetivos secundarios del estudio.....	57
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	58
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	60
3.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	60
3.3 PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	62
3.4 EVALUACIÓN CLÍNICA.....	64
3.5 ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS.....	64
3.6 PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS ESTÁTICAS (ESPIROMETRÍA).	64
3.7 PRUEBA DE CONSUMO DE OXÍGENO (CPET).....	65
3.8 CUESTIONARIO SF-12.....	66
3.9 ECOGRAFÍA PULMONAR.....	68

3.10 VARIABLES DE MEDICIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICA.....	69
3.10.1 VARIABLES DE CAPACIDAD CARDIOPULMONAR.....	69
3.10.2 VARIABLES ERGOESPIROMÉTRICAS.....	69
3.10.3 VARIABLES ESPIROMÉTRICAS.....	70
3.10.4 VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS.....	71
3.10.5 VARIABLES DEMOGRÁFICAS, EPIDEMIOLOGICAS CLÍNICAS Y ANALITICAS.....	72
3.10.6 VARIABLES RADIOLÓGICAS.....	72
3.10.7 VARIABLE CUESTIONARIO SF 12.....	73
3.10.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS. 74	
3.10.8.1 ETICA Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS.....	74
3.10.8.2 ANALISIS ESTADISTICO.....	74
4. RESULTADOS.....	75
4.1 INCLUSIÓN DE PACIENTES.....	77
4.2 RESULTADOS DEMOGRÁFICOS.....	79
4.2.1 GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD Y EDAD.....	80
4.3 CARACTERISTICAS CLINICAS Y ANALITICAS.....	82
4.4 PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	84
4.5 PRUEBAS RADIOLÓGICAS.....	85
4.6 PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS ESTÁTICAS.....	87
4.7 PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS DINÁMICAS (PRUEBA DE ESFUERZO CON CONSUMO DE OXÍGENO).....	90
4.7.1 TENSIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA.....	97
4.8 Ecocardiografía de estrés.....	97
4.8.1 Dimensión y Función de Cavidades Izquierdas	98
4.8.2 Dimensión y Función de Cavidades Derechas	98
4.9 CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA SF-12.....	102
5.DISCUSIÓN.....	106
6. CONCLUSIONES.....	125
6.BIBLIOGRAFÍA.....	129
7. ANEXOS.....	143
7.1. Dictamen del Comité de Ética e Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.....	145
7.2 Consentimiento Informado.....	146

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido el fruto de un apasionante trabajo en equipo, la necesidad de conocer y de dar respuestas objetivas a las posibles secuelas de la infección por SARS-CoV2 ha sido más fuerte que el miedo a la enfermedad.

A todos los coautores de los artículos que conforman esta tesis y a todos los profesionales que han estado implicados en la realización de las pruebas que han sido objeto de estudio.

A mis directoras Carmen y Lola por haberme guiado a lo largo de este camino.

A mi familia que me ha apoyado a lo largo de estos años, por su comprensión y paciencia.

ACRÓNIMOS

SARS-CoV2	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2
COVID-19 grave de tipo 2	Enfermedad del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2
SARS-CoV1	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 1
MERS	Síndrome Respiratorio del Medio Oriente
MIS	Síndrome inflamatorio multisistémico
CPET	Prueba de esfuerzo cardiopulmonar/Ergoespirometría/
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
ACE-2	Enzima convertidora de la Angiotensina 2
POTS	Síndrome de taquicardia postural ortostática
TC	Tomografía Computarizada
PFR	Prueba funcional respiratoria
DLCO	Difusión de CO
CVF	Capacidad Vital Forzada
FEV1	Volumen espiratorio forzado en un segundo

FEF25-75%	Flujo espiratorio máximo espiratorio máximo entre el 25% y el 75% de la CVF
CV	Capacidad Vital
Vt	Volumen tidal o Volumen Corriente
CRF	Capacidad Residual Funcional
VR	Volumen Residual
VRE	Volumen de reserva espiratoria
VRI	Volumen de reserva inspiratoria
IC	Capacidad Inspiratoria
VR	Volumen Residual
CPT	Capacidad Pulmonar Total
VO2	Consumo de oxígeno
RER	Cociente Respiratorio
TA	Tensión arterial
D(a-v)	Diferencia arteriovenosa
FC	Frecuencia Cardiaca
VS	Volumen Sistólico
VCO2	Producción de Dióxido de Carbono
PO2	Pulso de Oxígeno
VE	Ventilación

RR	Reserva Respiratoria
Vd/Vt	Cociente Espacio Muerto/Volumen Corriente
VE/VO ₂	Equivalente Respiratorio del O ₂
VE/VCO ₂	Equivalente Respiratorio del CO ₂
PetO ₂	Presiones parciales telespiratorias de O ₂
PetCo ₂	Presiones parciales telespiratorias de CO ₂
VCo ₂ Slope	Pendiente VE/VCO ₂
VT1	Primer Umbral Ventilatorio
VT2	Segundo Umbral Ventilatorio
VTE	Tromboembolismo Venoso
QoL	Calidad de Vida
DTD	Diámetro telediastólico
DTS	Diámetro telesistólico
FEVI	Fracción Eyección del ventrículo izquierdo
AI	Aurícula Izquierda
PAPs	Presión arterial pulmonar Sistólica
PAPm	Presión arterial pulmonar media
IT	Insuficiencia Tricuspídea
TAPSE	Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y conceptos

La pandemia por SARS-CoV2 ha generado una carga asistencial enorme sobre el sistema sanitario por la necesidad de gestionar un volumen elevado de pacientes críticos con infección aguda por SARS-CoV2, por la necesidad de mantener el seguimiento de pacientes crónicos con enfermedades previas o patología no relacionada directamente con el SARS-CoV2, por la desafiante tarea de identificar y decidir la forma de seguimiento de pacientes post infección aguda por SARS-CoV2 con posibles secuelas y por las secuelas secundarias al estado de alarma y confinamientos masivos.

El conocimiento de la afectación a nivel cardiopulmonar del SARS-CoV2 no solo en el momento agudo de la infección sino en el seguimiento a corto, medio y largo plazo es una prioridad para el sistema sanitario. Se hace necesario conocer y anticiparse a las posibles secuelas post COVID y optimizar el seguimiento, determinando cómo y cuándo realizarlo en los sobrevivientes de SARS-CoV2.

Las técnicas de imagen no invasivas y las pruebas funcionales respiratorias se han erigido como el primer escalón diagnóstico para el estudio de las secuelas cardiopulmonares post COVID, desempeñando en este aspecto un papel fundamental.

Aunque muchos estudios sugieren diferentes grados de lesión miocárdica y pulmonar durante la infección aguda y el seguimiento temprano (1-6), existen pocos datos sobre lesión cardiopulmonar y deterioro funcional por SARS-CoV2 durante el seguimiento a medio plazo, especialmente con un estudio exhaustivo que incluye prueba de función pulmonar estática, ecocardiografía de esfuerzo y prueba de esfuerzo cardiopulmonar (7). El análisis de los sobrevivientes del Síndrome Respiratorio Agudo Severo-1 (SARS-CoV1) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS), la mayoría mostraron durante el seguimiento a medio plazo un deterioro de la capacidad cardiopulmonar que no era explicable sólo por el deterioro de la función pulmonar (8-12). En el presente estudio se pretende evaluar el rol de

las técnicas de imagen y de las pruebas funcionales respiratorias para valorar la función cardiopulmonar y analizar objetivamente la lesión pulmonar y miocárdica residual en los sobrevivientes de SARS-CoV2. Es prioritario poder diferenciar las secuelas orgánicas secundarias a la infección aguda por SARS-CoV2 de las secuelas persistentes post COVID definidas como “Condiciones post COVID”

Como se ha definido por parte del CDC (Centros para el Control y prevención de enfermedades de Estados Unidos) es más correcto hablar de “Condiciones post COVID” para definir la persistencia de síntomas después de la fase aguda de la enfermedad por COVID-19. Esto porque la persistencia de los síntomas puede ser secundaria a varias causas todavía en estudio y no exclusivamente secundaria a daño de órgano directo mediado por la infección aguda.

Se definen por parte del CDC “Condiciones post COVID” la presencia de una amplia gama de problemas de salud nuevos, recurrentes o continuos que las personas pueden experimentar cuatro o más semanas después de infectarse por primera vez con el virus que causa el COVID-19. Incluso las personas que no tuvieron síntomas de COVID-19 en los días o semanas posteriores a la infección pueden tener condiciones post-COVID(13). Estas condiciones pueden presentarse como diferentes tipos y combinaciones de problemas de salud durante diferentes períodos de tiempo (13).

De forma general las principales condiciones post COVID según el CDC pueden ser resumidas en las siguientes (13):

- Síntomas nuevos o continuos

Una variedad de síntomas nuevos o continuos que pueden durar semanas o meses después de infectarse por primera vez con el virus que causa el COVID-19. Estos síntomas pueden afectar a cualquier persona que haya tenido COVID-19, independientemente de la gravedad y de los síntomas iniciales(13). Las personas comúnmente informan que experimentan diferentes combinaciones de los siguientes síntomas: Dificultad para respirar, cansancio o fatiga, síntomas que empeoran

después de actividades físicas o mentales (también conocido como malestar post-esfuerzo), dificultad para pensar o concentrarse (a veces denominada “niebla mental”), tos, dolor de pecho o estómago, dolor de cabeza, palpitaciones, dolor articular o muscular, sensación de parestesias, diarrea, problemas para dormir, fiebre, mareo al incorporarse, erupciones cutáneas, cambios de humor, cambio en el olfato o el gusto, cambios en los ciclos del período menstrual(13).

- Secuelas Multiorgánicas por COVID-19

Algunas personas que tuvieron una enfermedad grave por COVID-19 pueden experimentar secuelas multiorgánicas o condiciones autoinmunes durante un tiempo más prolongado con síntomas que duran semanas o meses después de la enfermedad de COVID-19 (13). La afectación multiorgánica puede afectar muchos, sino todos, los sistemas del cuerpo, incluidos corazón, pulmones, riñones, piel y cerebro.

De forma excepcional, sobre todo los pacientes en edad pediátrica, pueden sufrir el síndrome inflamatorio multisistémico (MIS, por sus siglas en inglés) durante o inmediatamente después de una infección por COVID-19 (13). El MIS puede estar relacionado con las “condiciones posteriores a COVID” si una persona continúa experimentando afectación multiorgánicas u otros síntomas.

-Efectos de la enfermedad u hospitalización por COVID-19

La hospitalización prolongada y las formas de enfermedad más graves con afectación pulmonar extensa por COVID-19 pueden provocar frecuentemente síntomas de debilidad y agotamiento (13). Podemos incluir el síndrome de post-cuidados intensivos entre las secuelas provocadas por la hospitalización. Los pacientes que han necesitado ingresos prolongados, especialmente los que han necesitado ingreso en unidad de cuidado intensivo, pueden seguir presentando secuelas durante la convalecencia. Estas secuelas pueden afectar diferentes esferas físicas o mentales y manifestarse como debilidad severa, problemas con el pensamiento, juicio y trastorno de estrés postraumático (TEPT)(13).

Algunos síntomas pueden aparecer semanas después de la infección aguda por SARS-CoV2, esto muchas veces nos dificulta definir si se trata de secuelas de la hospitalización, secuelas orgánicas inducidas por el virus o una mezcla de todo lo anterior (13). El trabajo de identificar la verdadera causa de las secuelas se puede complicar por otros factores asociados a la pandemia y que pueden por sí mismo generar síntomas parecidos a las secuelas post covid como el efecto del aislamiento, los problemas económicos y laborales, la dificultad para acceder a un médico y el retraso en realizar las pruebas diagnósticas de cualquier tipo (13).

Las guías británicas de la NICE (National Institute for Health Care and Excellence) realizan una clasificación temporal de las secuelas post COVID (14).

Clasifican como:

- **COVID-19 Agudo:** Presencia de signos y síntomas hasta 4 semanas.(14)
- **COVID-19 sintomático persistente:** Presencia de signos y síntomas desde 4 hasta 12 semanas.(14)
- **Síndrome Post COVID-19 :** Signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, continúan durante más de 12 semanas y no se explica por un diagnóstico alternativo. Por lo general, se presenta con grupos de síntomas, a menudo superpuestos, que pueden fluctuar y cambiar con el tiempo y pueden afectar cualquier sistema del cuerpo. El síndrome post-COVID-19 se puede considerar antes de las 12 semanas, mientras se está evaluando la posibilidad de una enfermedad subyacente alternativa.(14)
- **Long COVID:** Se usa comúnmente para describir signos y síntomas que continúan o se desarrollan después de la fase aguda de COVID-19. Incluye tanto COVID-19 sintomático persistente (de 4 a 12 semanas) como el síndrome post-COVID (12 semanas o más).(14)

Las guías de práctica clínica británicas insisten sobre el hecho que los síntomas de “long COVID” son síntomas que se pueden presentar en muchas otras situaciones clínicas que pueden ser de riesgo vital, esto conlleva que **el diagnóstico de “long COVID” tiene que ser un diagnóstico de exclusión.**

1.2 Microbiología: conocimientos básicos de interés

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario positivo inusualmente grande perteneciente a la familia de Coronaviridae, presentan en su superficie picos en forma de espícula y una estrategia de replicación peculiar (15). Se subdividen en cuatro géneros Alpha, Beta, Gamma y Delta coronavirus. El SARS-CoV2 pertenece a una ramificación filogenética de la familia de las Coronaviridae(16,17). La secuencia del coronavirus de Wuhan es similar con los betacoronavirus encontrados en murciélagos, pero es genéticamente diferente del SARS-CoV1 y del MERS-CoV(17). Su ARN codifica las proteínas estructurales características de los coronavirus que se designan con las letras S (proteína spike), E (proteína de la envoltura), M (proteína de la matriz que une la envoltura con el núcleo vírico) y N (fosfoproteína de la nucleocápside), además de las secuencias ORFs (Open Reading Frames) que codifican proteínas no estructurales incluyendo las enzimas necesarias para su ciclo reproductivo intra huésped (18). Los coronavirus son responsables de un amplio espectro de enfermedades en mamíferos y aves que van desde enteritis en vacas y cerdos, enfermedades de las vías respiratorias superiores en pollos hasta infecciones respiratorias humanas, desde el resfriado común a enfermedades potencialmente letales.

Los coronavirus se componen de una envoltura y una nucleocápside, que contienen diferentes proteínas, incluyendo la glucoproteína S, que forma las espículas

responsables de la adhesión a la célula huésped, a este nivel presenta un dominio para ligarse de forma específica a su receptor celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) (19). Una vez entrado en la célula, después de perder la envoltura, su ARN se libera en el citoplasma y como primer paso sintetiza la *replicasa* que le permite generar directamente nuevas copias de su ARN sin sintetizar ADN y de esta forma optimizar su replicación (20). Finalmente hay una proteasa que corta la poliproteína para dar lugar a las proteínas víricas.

1.3 Antecedentes históricos

Antes del brote de SARS-CoV1 que se descubrió en Noviembre 2002 en la provincia de GuangDong en China, los coronavirus eran conocidos principalmente por causar infecciones respiratorias leves y autolimitadas en humanos. Hasta la fecha se conocían dos tipos de coronavirus humanos el HCoV-229E y el HCoV-OC43 que fueron aislados en la década de los 60 (21). Después del brote de SARS-CoV1 del 2002 se aislaron los tipos HCoV-NL63 y HCoV-HKU1. Estos virus son endémicos y causan alrededor del 30% de las infecciones de vías respiratorias cada año (15) y son causas de infecciones más graves en pacientes inmunodeprimidos, mayores o con patologías previas.

El brote de SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo) afectó alrededor de 8100 personas provocando 774 muertes, con una letalidad cercana al 9%. La pandemia que supuso el SARS-CoV1 se contuvo en 6 meses y a partir del 2004 no se detectaron nuevos casos de la enfermedad. La tasa de mortalidad por SARS fue mucho más alta en pacientes mayores de 60 años. Está difusamente aceptado que el SARS-CoV1 se originó en murciélagos, dado que numerosos murciélagos de herradura chinos tienen secuencias de Coronavirus relacionados con el SARS (22).

En el 2012 apareció un nuevo Coronavirus, denominado MERS (Síndrome Respiratorio del Oriente Medio), fue el agente de infecciones respiratorias graves en

Arabia Saudita y otras regiones del oriente medio, Europa y Norteamérica. Su letalidad fue mayor que la del SARS-CoV1, alrededor del 40% en el brote inicial donde se contagiaron 855 personas con 333 muertos. Posteriormente se detectaron nuevos brotes en Corea del Sur en 2015 y un nuevo brote en Arabia Saudita en 2018. Probablemente por su alta letalidad y la reducida capacidad de propagación entre humanos estos brotes se han mantenido controlados. Los camellos actúan como huéspedes intermedios (23), aunque el rol de estos no está totalmente aclarado, y se cree que el origen del betacoronavirus responsable del MERS fue en todo momento el murciélago (24).

1.4. Epidemiología de las secuelas post COVID

Definir la epidemiología de las secuelas post COVID es una tarea compleja por varias razones, principalmente porque la mayoría de los estudios que analizan la incidencia y prevalencia de secuelas post COVID carecen en muchos casos de una adecuada sistematización, presentan criterios heterogéneos de análisis de las secuelas, diferentes criterios de inclusión y tiempos de seguimiento variables. Otra importante limitación es que en muchas ocasiones los síntomas persistentes no siempre son secundarios a un daño de órgano específico y objetivable, y no queda claro si podrían estar en relación a la exacerbación de una enfermedad de base previamente conocida o no.

Si hablamos de persistencia de síntomas post SARS-CoV2, independientemente de la gravedad de la enfermedad y de la necesidad de hospitalización, en la reciente literatura publicada se describe una prevalencia del 10% al año (25). Si se analiza el subgrupo de pacientes que han requerido hospitalización, la persistencia de síntomas aumenta hasta el 75% y manteniéndose en similar porcentaje en el seguimiento a 5 y 12 meses (25).

Pocos estudios han valorado de forma específica y prospectiva las secuelas órgano específicas, particularmente a las secuelas cardio-pulmonares que son objeto de esta tesis. El grupo CIBERESUCICOVID analizó el seguimiento a los 3 meses de pacientes con criterios de síndrome de distrés respiratorio que requirieron ingreso en UCI, y observaron una elevada prevalencia de alteración de la difusión del monóxido de carbono (DLCO) (80%), anomalías en el TC pulmonar en el 70% de los pacientes, el 49% con lesiones reticulares y el 21% con fibrosis (26). Los factores que parecían correlacionarse con el daño pulmonar en esta cohorte fueron la edad de los pacientes y la duración de la ventilación mecánica. La persistencia de alteraciones radiológicas pulmonares y de la DLCO es más prevalente en los pacientes con afectación aguda por COVID más grave, también a los 6 meses de seguimiento (27).

De forma similar a los supervivientes de SARS-CoV1 y del MERS (8-10), alrededor del 30-50% de los supervivientes del SARS-CoV2 presentan una disminución de su capacidad cardiopulmonar (28,29), objetivado en estudios realizados con prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET). Como se describe de forma detenida más adelante, la disminución de la capacidad cardiopulmonar definida como una reducción de menos del 80% del consumo de oxígeno pico predicho, en la mayoría de los casos no es secundaria únicamente a secuelas cardiológicas, pulmonares o al desacondicionamiento físico, se añade la hipótesis de mecanismos periféricos adicionales.

El daño cardíaco directo por infección por SARS-CoV2 se ha descrito en la fase aguda. Un estudio realizado con resonancia magnética cardíaca durante la fase inicial de la pandemia mostró una alta tasa de afectación miocárdica post-SARS-CoV2, identificándose mediante la caracterización tisular miocárdica que permite esa técnica de imagen una alta tasa de afectación cardíaca (78%), con presencia de inflamación miocárdica con edema (60%) (2). Sin embargo los últimos estudios están permitiendo aclarar que, aunque las anomalías de la caracterización del tejido miocárdico y las lesiones similares a la miocarditis son comunes durante la convalecencia después de un SARS-CoV2 grave, estas anomalías presentan una

extensión limitada y una consecuencia funcional mínima, quedan todavía para valorar las posibles secuelas a largo plazo (3). En un estudio realizado por un grupo israelí con ecocardiografía sistemática durante la fase aguda de SARS-CoV2 en pacientes hospitalizados, la función sistólica del VI se conserva en la mayoría de los pacientes, pero la función diastólica del VI y la función del VD están alteradas. La hipótesis más plausible es que la dilatación del VD con o sin disfunción del VD probablemente esté relacionada con problemas vasculares y/o parenquimatosos a nivel pulmonar. La disfunción diastólica ha sido descrita como un posible daño cardíaco agudo por SARS-CoV2 (1).

1.5 Fisiopatología de las secuelas cardiopulmonares post COVID.

La toxicidad viral directa, el daño endotelial y microvascular, la estimulación de un estado hiperinflamatorio, el estado de hipercoagulabilidad y las resultantes micro y macro trombosis y finalmente la desregulación de la vía del enzima conversor de la angiotensina 2 representan los mecanismos fisiopatológicos principales del daño mediado por SARS-CoV2 (31).

Secuelas Pulmonares

Todos los mecanismos previamente descritos intervienen en la fisiopatología de las secuelas pulmonares por SARS-CoV2.

El daño directo mediado por el virus (la invasión de las células endoteliales y epiteliales alveolares por parte del SARS-CoV2) y el daño indirecto como el secundario a la activación inmunológica y a la inflamación perivascular, contribuyen a la ruptura de la barrera endotelial-epitelial con invasión de monocitos y neutrófilos y extravasación de un exudado rico en proteínas en el espacio alveolar, de manera muy parecida a otras formas de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).(32) En los estudios de necropsia realizados en pacientes con SARS-CoV2 se han descrito todas las fases del daño alveolar difuso similar a otras formas de distrés

respiratorio agudo y la presencia de daño alveolar fibroproliferativo organizado y focal en las fases más tardías de la enfermedad.(33)

También se ha observado un estado fibrótico con áreas raras de proliferación de miofibroblastos, fibrosis mural y panalización microquística. Este podría ser provocado por citocinas como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de crecimiento transformante- β , que se han implicado en el desarrollo de fibrosis pulmonar (34-36), y pueden predisponer a la colonización bacteriana e infección (37). En el tejido pulmonar de algunos casos con neumonía grave asociada a COVID-19 se identificaron patrones histológicos y de expresión de ARN similares a los que se han encontrado en fibrosis pulmonar en etapa terminal sin datos de infección persistente por SARS-CoV2, lo que sugiere que algunas personas podría tener predisposición a desarrollar fibrosis pulmonar después de la infección (38). Se han observado micro y macrotrombosis vascular pulmonar en el 20-30% de los pacientes con COVID-19 (39-43), que es más alta que en otras poblaciones de pacientes en estado crítico (1-10%) (44).

Secuelas Cardiológicas

Varios potenciales mecanismos fisiopatológicos han sido descritos en el daño miocárdico mediado por SARS-CoV2 : el daño directo de los cardiomiocitos mediado por el virus, el daño directo endotelial y la inflamación endotelial, los daños indirectos secundarios al estado de hipercoagulabilidad, el daño indirecto secundario a la tormenta de citoquina o el posible daño inducido por una respuesta autoinmunitaria mediada por células o anticuerpos.

La presencia de la proteína transmembrana ACE-2 (enzima convertidora de la angiotensina 2) en el cardiomiocito podría permitir la entrada directa del virus, esto a su vez podría causar daño celular directo y una sobreexpresión de determinadas proteínas como el péptido natriurético cerebral, IL-6 o IL-8 (45-47). Aunque la expresión de la proteína ACE-2 podría favorecer el tropismo hacia el cardiomiocito,

en realidad la detección del virus a este nivel es rara, más común es su presencia a nivel de las células intersticiales y de los macrófagos (48).

Otro posible mecanismo que se ha hipotetizado es el daño directo endotelial y la inflamación endotelial, es decir, un daño inflamatorio de los capilares con depósito de fibrina y activación de la cascada del complemento (49).

El daño cardíaco podría tener también un origen indirecto, secundario al estado de hipercoagulabilidad que se ha descrito, y que estaría mediado por varios mecanismos que podrían coexistir y actuar de manera sincrónica. Una posible consecuencia sería la aparición de un tromboembolismo pulmonar agudo con fenómenos de microtrombosis a nivel de los capilares cardíacos (50).

La tormenta de citoquinas mediada por el SARS-CoV2 representa probablemente el mecanismo fisiopatológico principal del daño miocárdico. Así, la respuesta inmunitaria exagerada e incontrolada podría activar linfocitos CD4 y CD8 con tropismo hacia el cardiomiocito (51).

Frecuentemente la combinación de decondicionamiento, inflamación sistémica y neurotropismo pueden ser causa de disautonomía, esto es, una alteración del sistema autonómico que se manifiesta principalmente con hipotensión ortostática (que en algún caso se puede percibir como vértigo), o con taquicardia inapropiada en bipedestación (síndrome de taquicardia postural ortostática, POTS en sus siglas en inglés)(52)

Etiología de las secuelas post COVID

Cómo se ha enfatizado previamente, las “condiciones post COVID” difícilmente son explicables únicamente como secuelas del daño de órgano directo. En la mayoría de los casos se han propuesto mecanismos múltiples incluyendo la presencia de inflamación persistente (53,54), la persistencia del virus (55), la disfunción endotelial

(56), la alteración del metabolismo durante el ejercicio o el decondicionamiento físico posterior a la infección viral (7,28,29,30).

1.6. Manifestaciones clínicas de las secuelas post COVID.

Como ha sido comentado previamente en el párrafo 1.1, las manifestaciones clínicas post COVID pueden ser muy variables, ya sea en términos de características o en la forma de aparición e intensidad y no siempre se relacionan con la gravedad del cuadro agudo secundario a la infección por SARS CoV-2.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes descritas en pacientes que han necesitado hospitalización por SARS CoV-2 a las 12 semanas desde el alta son la fatiga y la disnea(57,58). Los pacientes generalmente refieren un empeoramiento de su calidad de vida. Los síntomas persistentes generalmente son independientes de la edad y de las comorbilidades previas, sugiriendo que los factores predictores de persistencia de síntomas a largo plazo son diferentes a los factores predictores de mortalidad en la fase aguda (57). Además de las manifestaciones generales como la fatiga y las cardiopulmonares como la disnea, con frecuencia se objetivan manifestaciones otorrinológicas (anosmia, disgeusia), gastrointestinales (diarreas o vómitos), manifestaciones neurológicas (cefalea, trastorno del sueño, trastorno de la conducta, pérdida de memoria) o dermatológicas como la alopecia.

Existe una gran heterogeneidad de los estudios que analizan las manifestaciones clínicas relacionadas con COVID. Las diferencias más notables se deben a los criterios de inclusión de los pacientes analizados (no ingresados, ingresados,

ingresados en unidad de cuidados críticos, tiempo de ingreso, edad y factores de riesgos previos...) y al diferente diseño de los estudios (tiempo de seguimiento, diferentes técnicas de seguimiento: visita presencial, cuestionarios on line, pruebas funcionales o de imagen diversas).

En este apartado se intentará ahondar en los síntomas descritos como secuela post COVID, analizando en poblaciones similares a la de los sujetos que son objeto de estudio de esta tesis: pacientes ingresados durante las primeras olas de coronavirus sin vacunación previa con seguimiento de al menos 3 meses.

El estudio prospectivo multicéntrico del grupo de Sigfrid et Al. tuvo como objetivo principal analizar a los pacientes supervivientes al SARS-CoV2 después de la hospitalización, que habían tenido una recuperación completa. Como objetivo secundario se propuso identificar la aparición de nuevos síntomas, caracterizar el grado de discapacidad, la presencia de disnea y la calidad de vida.

Este estudio se realizó utilizando el protocolo de caracterización clínica (CCPUK) y de seguimiento del Consorcio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes (ISARIC) de la OMS.

Se incluyeron 327 pacientes, al menos con 3 meses de seguimiento tras el alta hospitalaria. Como resultado principal se observó que hasta un 55% de los pacientes no presentó una completa recuperación en el momento del seguimiento. De hecho, hasta el 93% refería síntomas persistentes, siendo la **fatiga (83%)** el síntoma más común, seguido por la **disnea (54%)**. Así, el 47% de los pacientes presentó un incremento de la disnea en la escala MRC de al menos un grado. Por otro lado, el 24% de los pacientes presentaron una nueva discapacidad o el empeoramiento de una discapacidad previa. Se utilizó el EuroQol EQ5D-5L para medir la salud psicosocial y la calidad de vida, obteniéndose una valoración significativamente más baja después de la enfermedad aguda. En este estudio, las mujeres de menos de 50 años tuvieron un riesgo 5 veces más alto de no recuperación, 4 veces más alto de tener alguna discapacidad y una probabilidad 7 veces más alta de presentar disnea respecto a los hombres de la misma edad (56).

En el estudio realizado por Garrigues et Al. se incluyeron 279 pacientes que habían sido ingresados por SARS CoV-2, siendo excluidos aquellos pacientes ingresados directamente en la unidad de cuidados críticos. Se realizó un seguimiento con cuestionario telefónico, analizando los síntomas, la disnea residual con la escala modificada del *medical research council* (mMRC), un SCORE de disnea y el cuestionario EuroQol EQ5D-5L para medir la salud psicosocial y la calidad de vida.

Después de un seguimiento medio de 110,9 días, el síntoma más frecuente fue la fatiga (55%), seguido por la disnea (42%), pérdida de memoria (34%), trastornos del sueño (30,8%), dificultad de concentración (28%) y la pérdida de pelo (20%). No se identificaron diferencias significativas entre pacientes ingresados en la planta convencional y en la unidad de cuidados críticos. El EuroQol EQ5D-5L resultó alterado pero sin diferencias significativas entre los grupos de hospitalización convencional y unidad de críticos (58).

Otros síntomas frecuentemente descritos en series largas observacionales de pacientes con varios grados de gravedad de la enfermedad son **la hipotensión ortostática**, las **palpitaciones** y el **dolor torácico**. La prevalencia de disautonomía es muy variable pero se estima, según los estudios publicados, que varía entre un 10-40% (59,60). En estos casos también nos encontramos con estudios con diferentes diseños que limitan definir la exacta prevalencia.

En conclusión un gran porcentaje de pacientes, independientemente de la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV2 persisten con síntomas en el seguimiento a largo plazo. Estos síntomas pueden afectar varias esferas, siendo la fatiga y la disnea conjuntamente con la presencia de disautonomía los síntomas más comunes.

1.7. Técnicas de diagnóstico de las secuelas cardiopulmonares post COVID

1.7.1 Técnicas de imagen no invasivas

Estudio de las Secuelas Pulmonares

Las técnicas de imagen no invasivas utilizadas para el estudio de las secuelas pulmonares son la radiografía de tórax simple, la ecografía pulmonar y la tomografía computerizada de tórax con contraste (TC).

Las características de transmisión del virus que han obligado imponer protocolos de aislamiento y a minimizar los traslados de los pacientes y los contactos innecesarios, han potenciado enormemente el rol de la **ecografía pulmonar** para el diagnóstico inicial y el seguimiento, especialmente en pacientes ingresados en unidad de cuidados críticos. Aunque en el seguimiento de secuelas crónicas esta técnica no está estandarizada, las guías de atención del paciente long COVID en Atención Primaria aconsejan realizar una ecografía torácica cuando sea posible como exploración complementaria principal (25).

1.7.1.1 Técnicas Radiológicas: RX Tórax y TC

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es comúnmente la primera prueba en realizarse, aunque en determinados centros la elevada disponibilidad de Ecografía-pulmonar ha hecho que esta última representa la primera técnica diagnóstica.

A diferencia de las neumonías adquiridas en la comunidad, donde la realización de una radiografía de control a las 4 semanas está indicada para descartar la presencia de un proceso neofornativo pulmonar endobronquial como posible causante del cuadro, en las neumonías post SARS CoV-2, las alteraciones radiológicas no son

normalmente sugestivas de patología tumoral. De este modo, se sugiere realizar un seguimiento radiológico con un intervalo de tiempo más largo (se han propuesto 12 semanas) para descartar complicaciones o para confirmar la resolución del cuadro (61) en los pacientes sin resolución del cuadro radiológico al alta.

Los hallazgos de la radiografía de tórax se han dividido en 4 categorías para facilitar el diagnóstico (62,63): Normal, con hallazgos típicos, con hallazgos indeterminados y con hallazgos atípicos.

La presencia de una radiografía normal en el contexto de una infección grave por SARS-CoV2 es poco probable aunque es posible en las fases precoces de la enfermedad, los hallazgos típicos son la presencia de patrón reticular, vidrio deslustrado y consolidaciones con distribución de predominio en campos inferiores, bilaterales y periféricas (62), hablamos de hallazgos indeterminados sobretodo cuando la distribución de los patrones previamente descritos tiene una distribución central, unilateral o en los campos superiores(62).

Desde el punto de vista temporal suele predominar inicialmente el patrón reticular, sucesivamente el patrón en vidrio deslustrado suele ser el predominante. En las fases más tardías suelen presentarse las consolidaciones, estas últimas se resuelven lentamente y coexisten frecuentemente con los patrones radiológicos previamente descritos (62).

Tomografía Computarizada (TC)

Representa la técnica de imagen más útil para el manejo de los escenarios complejos, la Sociedad Española de Radiología Médica recomienda su uso con estas indicaciones (64) :

- 1- Discrepancia clínica-analítica-radiológica.
- 2- Pacientes graves con sospecha clínica para decidir si ubicar en UCI de aislamiento.

3- Pacientes con otra patología crítica con dudas de afectación por SARS-CoV2.

De manera similar a la radiografía en el TC se describen patrones típicos de la fase aguda y crónica. En la fase precoz (0-4 días) suelen dominar el patrón en vidrio deslustrado, que puede ser uni- o bilateral y multifocal. En la fase de progresión (5-8 días), la afectación en vidrio deslustrado progresa y se hace bilateral, difusa y multilobar, en este momento suelen aparecer consolidaciones y no es infrecuente detectar patrones en empedrado. En la fase pico (9-13 días) suelen predominar las consolidaciones aunque pueden coexistir en proporciones diferentes los patrones de las fases más tempranas. En la fase de resolución (>14 días) hay una resolución progresiva de las áreas de consolidación aunque la evolución puede ser asincrónica, objetivando áreas en diferentes etapas. En algunos pacientes se pueden objetivar datos que sugestivos de fibrosis como el engrosamiento septal intra e interlobulillar con asociada deformación bronquial, aunque estos hallazgos se han descritos en otras patologías con evolución a fibrosis irreversible no tenemos datos definitivos que nos sugieran que estos cambios sean irreversibles (62).

SEGUIMIENTO CON TC

Existe controversia en cuanto a la necesidad de realizar estudios de imagen en el seguimiento no complicado de la infección pulmonar, especialmente en la infección vírica. Se considera que en los casos con buena evolución clínica no es necesario realizar ulteriores estudios de imagen para el seguimiento (64). En los casos con afectación grave y buena evolución clínica se sugiere realizar un control radiológico, como referencia para controles posteriores. Como sugerido por Alarcón -Rodríguez et Al.(65) se podría valorar realizar una TC de seguimiento en los casos con mala evolución clínica que presentan clínica respiratoria y alteraciones en las PFR y/o en la radiografía de tórax aproximadamente a los 3 meses del alta hospitalaria. No hay claro acuerdo sobre las indicaciones de seguimiento: La Sociedad Torácica Británica

(BTS, por sus siglas en inglés) recomienda realizar TC en aquellos pacientes que a las 12 semanas del alta hospitalaria presentan alteraciones en la radiografía de tórax y/o en las PFR, y proponen que la TC sea realizada con reconstrucciones de alta resolución y con contraste con protocolo de tromboembolismo pulmonar (TEP) (66). Otros autores recomiendan un estudio basal de alta resolución sin contraste, repetir la TC a los 6 y 12 meses, y si persisten las alteraciones fibróticas, también a los 24 y 36 meses (67). En resumen, la mayoría de los pacientes que fueron hospitalizados en la UCI por neumonía por COVID-19 todavía presentan anomalías persistentes en la TC a los 3 meses de seguimiento. Estas anomalías son probablemente consistentes con secuelas residuales posteriores a neumonía organizativa y no deben describirse como cambios fibróticos, ya que la mayoría son reversibles y continuarán resolviéndose hasta 1 año después del alta hospitalaria. La proporción exacta de pacientes con cicatrices fibróticas irreversibles a largo plazo no está clara, pero parece ser baja, probablemente cerca del 20% según los artículos publicados en el momento de escribir esta tesis, y según lo descrito en relación con los cambios a largo plazo observados en la TC en pacientes con SDRA en general, se espera que la proporción de pacientes con fibrosis progresiva sea aún menor (68).

TÉCNICAS ESPECIALES DERIVADAS DE LA TC: TC ESPECTRAL/ESPIRACIÓN/ ANGIO TC

En la actualidad existe evidencia tanto radiológica como histopatológica que los pacientes con afectación pulmonar por SARS-CoV2 presentan de forma sistemática tromboembolismo pulmonar, como se detalla en el capítulo dedicado a esta entidad (Cap 1.8). La Angio -TC con contraste es la técnica de elección para realizar el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar. La prevalencia descrita de esta entidad es muy variable y está relacionada con las características clínicas de la población

estudiada: 6% cuando el angio TC se realiza de forma sistemática (69), llegando al 30-38% cuando se realiza en pacientes ingresados en UCI (70). No es aconsejable realizar el angio TC pulmonar de forma rutinaria, sólo en las circunstancias descritas previamente recomendadas por la Sociedad de Radiología Torácica: alta sospecha, discrepancia clínico-radiológica o la presencia de niveles de D-Dímero muy elevados.

La TC espectral permite analizar de forma detallada la perfusión pulmonar e identificar áreas de trombosis microvasculares que se han descrito frecuentemente en pacientes con afectación grave por SARS-CoV2 (71). Estas áreas de hipoperfusión se han identificado en pacientes que persistían sintomáticos tras una infección por SARS-CoV2 (72). Aunque el rol de la hipoperfusión periférica está todavía pendiente de validación, se podría valorar la utilización de la TC espectral de doble energía en pacientes que persisten con anomalías del intercambio gaseoso en las pruebas funcionales respiratorias con normalización de la afectación parenquimatosa en la TC.

La realización de una TC en espiración puede ser de utilidad en pacientes con sospecha de afectación residual de pequeña vía aérea, en este caso el estudio realizado en espiración permite de identificar áreas en mosaico sugestivas de atrapamiento aéreo no presentes o mínimamente perceptibles durante la inspiración (65,68).

1.7.1.2 Ecografía Pulmonar

La elevada disponibilidad de esta técnica, la ausencia de radiación ionizante, la posibilidad de realizar estudios a pie de cama, la rapidez de realización y su alta sensibilidad y especificidad para identificar las infecciones respiratorias han hecho que en muchos centros durante la pandemia la ecografía pulmonar se haya vuelto la técnica de referencia para la valoración del paciente agudo y para el seguimiento de pacientes con afectación pulmonar por SARS-CoV2. Si realizada por operadores expertos la ecografía pulmonar puede llegar a dar resultados comparables con los de la TC y ofrecer resultados superiores de lo que aporta la radiografía de tórax .

Existen dos principales patrones, definidos por artefactos de los ultrasonidos que se pueden detectar: las líneas A y las líneas B. Las líneas son artefactos de reverberación de los ultrasonidos: las líneas A son líneas paralelas que repiten la línea pleural a la misma distancia (esta distancia corresponde a la distancia entre la piel y la línea pleural). Estas líneas A están presentes en pulmones normalmente aireados que podemos definir como secos (73).

Las líneas B son artefactos verticales hiperecoicos que pueden originarse desde la pleura o desde áreas de consolidación, normalmente indican la acumulación de líquido a nivel del espacio intersticial o en los alvéolos. Son artefactos que se forman cuando los ultrasonidos encuentran tejidos aireados y agua (73), aunque están presentes en la fibrosis pulmonar y en las neumonías. Las líneas C en realidad no son verdaderas líneas , se utiliza este término como continuidad de nomenclatura , se trata de imágenes focales subpleurales hipoecogénicas generadas por tejido pulmonar condensado, sin interrupción de la pleural visceral.

En la fase aguda de la pandemia se han ido describiendo protocolos de escaneo pulmonar con ultrasonidos adaptando los esquemas que previamente habían demostrado su utilidad en otras entidades, como por ejemplo en el síndrome de distrés respiratorio agudo. De acuerdo con el esquema propuesto por Lu et Al. se divide clásicamente cada hemitórax en 6 regiones: anterior superior e inferior, lateral superior e inferior, posterior superior e inferior (74, 75). Como propuesto previamente

por Bouhemad et Al (75) se ha adoptado un sistema de puntuación según el nivel de aireación de cada región y global: SCORE 0 predominio de líneas A o < 3 líneas B separadas; SCORE 1 al menos 3 líneas B o líneas B confluentes que ocupan menos del 50% del sector ecográfico con línea pleural bien definida; SCORE 2 líneas B confluentes que ocupan >50% del sector ecográfico; SCORE 3 presencia de consolidaciones bien definidas (> 1 cm, presencia de imágenes hipoecoicas, presencia de broncograma...); con la letra P se indica la presencia de una línea pleural irregular y nos da una información más bien cualitativa. La suma de los SCORES de cada región nos da un SCORE global.

Así como la ecografía pulmonar representa una técnica de gran utilidad en la fase aguda de la enfermedad, se ha demostrado su utilidad también para el seguimiento de las secuelas post SARS-CoV2, por su alta sensibilidad en identificar afectación pulmonar residual, y se ha propuesto como técnica útil, eficiente y de muy alta disponibilidad para descartar secuelas pulmonares (76).

1.7.1.3 Ecocardiografía de ejercicio

La ecocardiografía de ejercicio es una técnica que normalmente es utilizada para el diagnóstico y estratificación del riesgo de pacientes con cardiopatía isquémica y menos frecuentemente para el seguimiento de pacientes con disfunción diastólica o enfermedad pulmonar habiendo demostrado su utilidad sobretodo en identificar hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio como por ejemplo en pacientes con enfermedad pulmonar tromboembólica crónica.

La utilidad de utilizar esta técnica en paciente post SARS-CoV2 es que al mismo tiempo nos permite valorar: las secuelas cardiacas en reposo y durante el ejercicio (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, alteraciones segmentarias de la contractilidad, disfunción diastólica y alteraciones de la contractilidad durante el ejercicio) identificar valvulopatías y su repercusión funcional con el ejercicio, la

función del ventrículo derecho y posibles datos directos e indirectos de aumento de la resistencia pulmonar ya que está más que demostrada la utilidad de esta técnica como screening de la patología vascular pulmonar y de la disnea.

El estudio se realiza en cicloergómetro o cinta sin fin, utilizando una sonda sectorial para estudio cardiológico, realizando normalmente un estudio basal en reposo, otro estudio en el pico de ejercicio y otro en la fase de recuperación. Las limitaciones mayores son las secundarias a la dificultad de obtener buenas imágenes sobretodo en contexto de pacientes obesos o que presenten hiperventilación.

La evidencia de la utilidad del uso de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes post COVID es muy limitada, primero por las importantes restricciones que se han impuesto durante la pandemia para esta prueba y segundo por la dificultad que muchas veces presentan los pacientes post SARS-CoV2 en realizar una prueba de esfuerzos.

Escasos estudios han utilizado esta técnica para analizar las secuelas cardio-pulmonares post COVID, en muchos casos se trata de estudios con un número de pacientes muy reducido y con características basales heterogéneas, sobretodo en términos de gravedad, estancia media de los pacientes y tiempo transcurrido desde el alta hasta la realización de la prueba.

En el estudio de pacientes ingresados con neumonía grave por SARS-CoV2 Szekely et Al. (1) analizaron con ecocardiografía al ingreso hospitalario los pacientes con SARS-CoV2 grave, de estos pacientes el 32% presentaron alteraciones ecocardiográfica basales, la alteración más frecuente fue la dilatación y disfunción del ventrículo derecho, aunque con menor frecuencia se demostró la presencia de disfunción ventricular izquierda en el 16% de los pacientes. Seguramente estos datos de pacientes incluidos al inicio de la pandemia están sesgados por la gravedad de las condiciones clínicas. Es indudable que en este contexto de posible afectación ventricular sea derecha que izquierda el valor añadido de la ecocardiografía de estrés puede ser muy importante permitiendo identificar alteraciones ecocardiográficas basales así como inducidas por el ejercicio.

A pesar de la gran utilidad de estas técnicas los resultados obtenidos en los estudios publicados hasta la fecha en ocasiones son discordantes. Baratto et Al (7) en un estudio donde analizaron 18 pacientes, al momento del alta hospitalaria, con eco de ejercicio y prueba de consumo de oxígeno no objetivaron alteraciones ecocardiográficas basales significativas excepto una discreta dilatación del ventrículo derecho y una disfunción ventricular derecha o izquierda definida con un strain de pared libre inferior a $>-17\%$ por el ventrículo izquierdo e inferior a $>-20\%$ por el ventrículo derecho. En estos pacientes el gasto cardiaco absoluto ha sido comparable al grupo control a pesar de una leve incompetencia cronotrópica. Aunque en el grupo de pacientes COVID la presión pulmonar estimada en picos de ejercicio ha sido significativamente más alta, las resistencias pulmonares totales calculadas no han presentado diferencias significativas. A diferencia de este estudio el grupo de Szekely et Al. en su estudio de seguimiento de pacientes post COVID a los tres meses desde el inicio de los síntomas identificaron con ecocardiografía de estrés una reducción del gasto cardiaco secundaria en parte a la incompetencia cronotrópica y en parte a la reducción de volumen sistólico debido principalmente a la reducida capacidad de incremento del volumen telediastólico con el ejercicio (77).

1.7.2 Pruebas Funcionales Respiratorias Estáticas y Dinámicas

Las pruebas funcionales estáticas realizada mediante espirometría y las pruebas funcionales dinámicas realizadas mediante estudio de consumo de oxígeno representan el patrón oro para definir de manera objetiva la afectación pulmonar en reposo y durante el ejercicio en pacientes que han padecido una enfermedad aguda por SARS-CoV2

1.7.2.1 Pruebas Funcionales Respiratorias Estáticas

Cuando hablamos de pruebas funcionales respiratorias estáticas nos referimos en este capítulo a la espirometría y al estudio de la difusión de CO (DLCO). De cara a esta tesis nos limitaremos al análisis de estas dos técnicas aunque se incluyen en el subgrupo de pruebas funcionales estáticas la pletismografía corporal y la dilución de gases utilizadas para la medición de volúmenes pulmonares.

La **Espirometría es la principal prueba de función pulmonar**, y es una de las técnicas más sencillas y disponibles, aunque en el contexto de la pandemia por SARS-CoV2 su uso se ha limitado enormemente por el riesgo de difusión del virus. Esta técnica nos permite medir el volumen de aire exhalado en un momento específico durante una maniobra de espiración forzada después de una inspiración forzada. El volumen total exhalado se define como capacidad vital forzada (CVF), el volumen exhalado en el primer segundo se define como volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1). El cociente entre FEV1/CVF nos aporta información sobre la cantidad de aire espirado en el primer segundo y representa el parámetro más importante para indicar obstrucción ($FEV1/CVF < 70\%$). El flujo espiratorio máximo FEF25-75% entre el 25% y el 75% de la CVF nos aporta información sobre la curva de flujo menos “esfuerzo dependiente” y puede representar un marcador precoz de daño de pequeña vía aérea.

Aunque un análisis detallado de las pruebas funcionales respiratorias excede los objetivos de esta tesis es importante recordar los volúmenes que podemos medir:

- Capacidad Vital (CV): máximo volumen exhalado en una maniobra espiratoria no forzada después de una maniobra de inspiración máxima.
- Volumen tidal o Volumen Corriente (Vt): Cantidad de aire que se moviliza en una inspiración o espiración normal.
- Capacidad Residual Funcional (CRF): cantidad de aire que queda en los pulmones después de una respiración normal

-Volumen Residual (VR): es la cantidad de aire que queda en los pulmones después de una espiración máxima.

- Volumen de reserva espiratoria (VRE): diferencia entre el volumen espirado en una respiración normal y el espirado en una respiración máxima

-Volumen de reserva inspiratoria (VRI): Diferencia entre el volumen que puede inspirarse en una respiración normal y una respiración máxima.

- Capacidad Inspiratoria (IC): Cantidad de aire que puede inspirarse después de una espiración normal.

-Capacidad Pulmonar Total (CPT):Es la cantidad total de aire que llegan a contener los pulmones.

Hay volúmenes que no podemos medir en una espirometría convencional como el volumen residual, la capacidad residual funcional y la capacidad pulmonar total, aunque pueden normalmente medirse con el mismo equipo de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y mediante pletismografía. La pletismografía es la técnica más precisa para determinar la CPT. La DLCO infraestima la CPT tanto más cuanto mayor sea la obstrucción (78).

Del estudio de los volúmenes pulmonares podemos definir dos patrones patológicos: Restricción (definida por una CPT <80% de la predicha) e hiperinsuflación (definida por un CRF% o una relación VR/CPT superior al 120% del predicho) (78).

Difusión del monóxido de Carbono (DLCO).

La capacidad de difusión del monóxido de carbono es una de las pruebas probablemente más útiles en analizar las secuelas post SARS-CoV2, su alteración nos puede indicar un defecto de difusión debido a una alteración de la membrana

alveolo capilar (enfermedad intersticial) o secundario a disminución del volumen de sangre en los capilares pulmonares (fenómenos embólicos o hipertensión pulmonar). La DLCO puede estar alterada también en el caso de reducción de volumen alveolar, y aunque se ha intentado utilizar su valor corregido por volumen alveolar o sea el KCo (DLCO/Va) para diferenciar los procesos que reducen el volumen alveolar de los que impiden la correcta distribución de gases (obstrucción) en la práctica clínica no es de gran utilidad y puede generar confusión(78). La DLCO siempre tiene que estar corregida por el valor de la hemoglobina, y un valor disminuido en presencia de una espirometría normal es generalmente indicativo de enfermedad vascular pulmonar. En contexto de restricción sugiere una enfermedad pulmonar intersticial aunque el patrón restrictivo puede estar presente en enfermedades vasculares pulmonares. En contexto de un patrón obstructivo puede sugerir enfisema (78).

Un punto muy importante a considerar de cara a la afectación pulmonar por SARS-CoV2 es que, al igual que en otras enfermedades con afectación intersticial, se puede encontrar una reducción no tan marcada de la CV con una importante alteración de la DLCO.

Como ya se ha descrito en los supervivientes de SARS y MERS, la mayoría de las alteraciones de las pruebas funcionales fueron leves, y la reducción de la DLCO representa la alteración más frecuente (8-11). El metanálisis de Huntley et Al mostró que después de la infección por SARS y MERS existe una ligera reducción de la CVF y de la CPT, con un retorno a valores normales a los 6 meses (79). El hallazgo más importante en este metanálisis fue la alteración de la DLCO, aunque como se ha reflejado en apartados previos, la limitación más importante es la heterogeneidad de la población y de los criterios de gravedad de la afectación por SARS-CoV2. El valor promedio de la DLCO fue un 82.5% del predicho en el seguimiento a 6 meses, y su descenso fue más evidente en pacientes con enfermedad más grave (grave Vs ligera moderada 75,1% Vs 90,1%) (79). Se podría suponer que el daño parenquimatoso pulmonar es el responsable principal de estos hallazgos, ya sea este debido a daño microvascular o a una alteración de la membrana alveolar, sustentando la hipótesis de la persistencia de un daño intersticial post SARS-CoV2.

Así, considerando la mejoría evolutiva tanto de las alteraciones radiológicas como de las pruebas funcionales respiratorias, sería más correcto hablar de un síndrome intersticial post COVID (PCOILS) y no de enfermedad intersticial post COVID.

1.7.2.2 Pruebas Funcionales Dinámicas: Prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno (CPET)

La prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno (CPET por sus siglas en Inglés) o ergoespirometría es la prueba más objetiva que disponemos para valorar de forma no invasiva la fisiopatología de los sistemas respiratorio y cardiovascular y reflejar a la vez la compleja interacción entre corazón, sangre, pulmón, circulación pulmonar, circulación periférica y aparato músculo esquelético.

La prueba de consumo de oxígeno es la prueba de referencia para el estudio de la disnea y de los síntomas cardiopulmonares, representa el patrón oro para valorar la capacidad de realizar ejercicio y para permitir el diagnóstico diferencial de las posibles causas de la disnea y de la reducción de capacidad funcional (80-82). La CPET ha demostrado su gran utilidad en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca, de la enfermedad pulmonar, en la valoración preoperatoria así como en la hipertensión pulmonar y en el estudio de la intolerancia al ejercicio (83) en pacientes con encefalomielitis miálgica/Síndrome de fatiga crónica (84).

CÓMO REALIZAR LA PRUEBA DE CONSUMO DE OXÍGENO

El paciente antes de la prueba recibe y firma el consentimiento, se explica detenidamente en qué consiste la prueba y sus objetivos. La prueba de consumo de oxígeno puede realizarse en tapiz rodante o en cicloergómetro. La ventaja del cicloergómetro es la mayor estabilidad de los electrodos del ECG y la posibilidad de elegir una carga bien definida en Watts si el cicloergómetro dispone de freno electromagnético. Presenta la desventaja del agotamiento muscular del cuádriceps,

y esto conlleva que la mayoría de las pruebas estén limitadas por agotamiento de los miembros inferiores, obteniendo valores de consumo de oxígeno algo inferiores respecto a las pruebas realizadas con cinta rodante. La cinta rodante tiene la desventaja de la necesidad de más equilibrio pero a su vez la ventaja de permitir un ejercicio más fisiológico para la mayoría de la población. Durante la prueba se utiliza una mascarilla conectada con un analizador de gases. El paciente está conectado a un electrocardiógrafo de 12 derivaciones y con monitorización continua de la saturación de oxígeno. Antes del inicio de la prueba se realiza siempre una espirometría forzada y una fase de calentamiento sin carga o con carga leve seguido del protocolo de ejercicio verdadero. El protocolo de ejercicio se debe escoger según la capacidad física del paciente buscando una duración total del esfuerzo de entre 8 y 12 minutos, normalmente en pacientes sedentarios se utilizan protocolos en rampa con aumento de la carga entre 5-15 W/min, mientras que en tapiz rodante el protocolo más utilizado es el de Bruce.

PARÁMETROS DE LA ERGOESPIROMETRÍA

Durante el ejercicio la actividad muscular producida por el ejercicio induce un aumento del consumo de oxígeno (VO_2) así como el aumento de eliminación del carbónico (VCO_2). La variación de la concentración de CO_2 y O_2 en la sangre induce una serie de estímulos cardiacos, pulmonares y vasculares para responder a las necesidades metabólicas del organismo que nos permiten aportar la cantidad de oxígeno necesaria para los tejidos y eliminar el CO_2 para evitar acidosis tisular (85,86,87).

Durante el ejercicio incremental de la prueba de esfuerzo se utilizan todos los sistemas energéticos que tenemos a disposición, adaptando el porcentaje de utilización según intensidad y tiempo de ejercicio. Recordamos que los sistemas

energéticos que podemos utilizar durante el ejercicio son: 1) la vía de los fosfágenos (adenosin trifosfato-fosfocreatina) que utiliza reserva de fosfocreatina o vía anaeróbica aláctica, 2) vía anaeróbica láctica que utiliza glucosa y 3) la vía aeróbica o fosforilación oxidativa que utiliza lípidos como substrato y en menor parte hidratos de carbono y proteínas (87).

Mediante el análisis de las fracciones de O₂ y CO₂ exhalado la ergoespirometría nos permite realizar una valoración objetiva del sistema cardiopulmonar gracias al cálculo y análisis de los parámetros que se describen a continuación. Es fundamental recordar que para una correcta interpretación de la prueba todas las variables calculadas en la ergoespirometría se deben relacionar con los valores esperados o predichos en función de sexo, edad, peso y talla. De forma habitual para este cálculo se utilizan las ecuaciones de Wasserman (85). Las variables a su vez se pueden dividir en directas (variables que se pueden medir sin cálculos con el análisis de gases) e indirectas (derivadas de cálculos realizados sobre las variables directas)(87). A su vez las variables se pueden definir como cardiovasculares (cuando nos ofrecen información sobre el sistema cardiovascular y capacidad funcional) y variables de ventilación. La gráfica donde aparece la variación del cociente respiratorio (RER) nos dará información sobre metabolismo. Normalmente durante el estudio se visualizan 9 gráficas básicas de Wasserman (Figura 1).

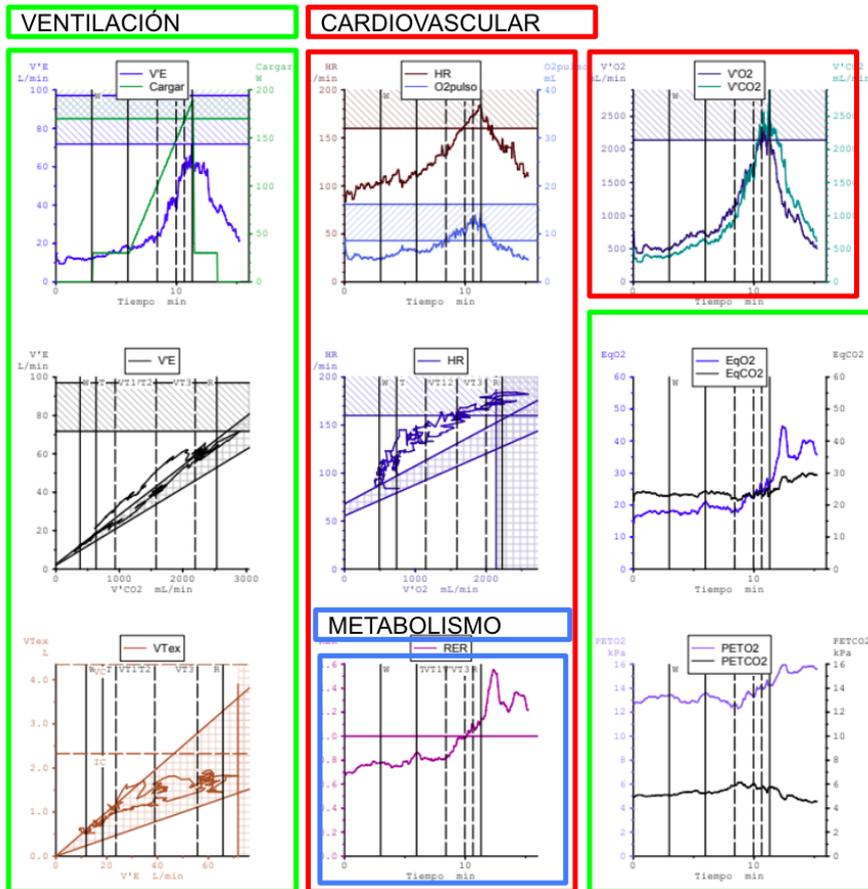


Fig 1. : las 9 Gráficas de Wasserman , Variables de Ventilación, Cardiovasculares y de Metabolismo

VARIABLES DE RESPUESTA CARDIOVASCULAR

Frecuencia Cardiaca

Como en la prueba de esfuerzo convencional se considera como frecuencia cardiaca máxima teórica (FCMT) a la que corresponde a la ecuación $220 - \text{Edad}$. El incremento de la FC es alrededor de 10 latidos por cada equivalente metabólico (MET). Hablamos de FC submáxima al llegar al 85% de la FCMT. Siempre hay que tener en cuenta las variaciones de respuesta secundaria al tratamiento cronotrópico negativo (tratamiento beta bloqueante, calcioantagonistas etc..)

Tensión arterial (TA)

Generalmente se asume un aumento de la TA sistólica de 10 mmHg por cada MET y un discreto descenso de la TA diastólica secundario a la vasodilatación y descenso de las resistencias periféricas.

Consumo de Oxígeno (VO₂)

El consumo de Oxígeno depende de todos los factores implicados en el recorrido desde el aire atmosférico hasta las mitocondrias y que se expresan mediante la Ley de Fick $VO_2 = \text{Gasto Cardíaco (GC)} \times \text{Diferencia arteriovenosa } D(a-v)$.

Sabemos que el gasto cardíaco depende de la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen sistólico (VS). La diferencia arteriovenosa a su vez depende de todos los factores que pueden condicionar el contenido de O₂ a nivel arterial (ventilación, difusión, transporte de O₂) y a nivel venoso (capacidad de extraer O₂ por los tejidos). Con su cálculo podemos cuantificar la cantidad de O₂ utilizada por el organismo durante el ejercicio transformando lípidos, proteínas e hidratos de carbono en energía mecánica. Se expresa en ml/kg/min y como todos los parámetros ergoespirométricos en % del valor predicho en función de edad, sexo, peso, altura. Tenemos criterios espirométricos que nos indican la maximalidad del ejercicio, habitualmente utilizamos la presencia de un valor de cociente respiratorio (RER) >1.1 en el pico de ejercicio o un valor de RER >1.1 en el 2º minuto de la recuperación. Otros indicadores de la maximalidad de ejercicio pueden ser la falta de incremento de VO₂ aunque lo haga la intensidad de ejercicio, alcanzar la frecuencia cardíaca máxima teórica y de forma invasiva midiendo el valor de la concentración sanguínea de lactato cuando su valor es superior a 8 mmol/l (84,86). Como comentado previamente los valores absolutos tienen importancia relativa y se considera como patológico un valor <80% respecto al predicho.

VCO₂: producción de Dióxido de Carbono

La VCO₂ representa la cantidad de CO₂ eliminada por el organismo en la unidad de tiempo como la VO₂ se mide en ml/kg/min.

RER: Cociente Respiratorio

El cociente respiratorio o RER (de sus siglas en inglés Respiratory Gas Exchange Ratio) es la simple relación entre el volumen de CO₂ eliminado (VCO₂) y el consumo de oxígeno (VO₂), este cociente tiene relación directa con el sustrato energético que estamos utilizando. El valor en reposo habitual está alrededor de 0.7-0.8. A su vez es un indicador de esfuerzo máximo, superado el umbral anaeróbico se eleva de forma no lineal debido a la producción de hidrogeniones para su tamponamiento y a la consecuente producción de CO₂ (86,88).

Pulso de Oxígeno (PO₂)

Es una variable indirecta derivada del cociente VO₂/frecuencia cardiaca, representa la cantidad de oxígeno extraído a nivel periférico por cada latido cardiaco. Asumiendo que durante el esfuerzo máximo la diferencia arterio-venosa es máxima y constante los cambios del pulso de oxígeno van a ser secundarios a variaciones del volumen sistólico.(85)

UMBRALES RESPIRATORIOS

VARIABLES DE RESPUESTA PULMONAR

VENTILACIÓN (VE)

Corresponde al volumen corriente (VC) por la frecuencia respiratoria. En las fases iniciales del ejercicio fisiológicamente suele haber un incremento del VC mientras que en las fases sucesivas suele incrementarse la frecuencia respiratoria.

RESERVA RESPIRATORIA

La reserva respiratoria (RR) es el cociente entre la máxima ventilación en ejercicio durante 1 minuto y la máxima ventilación voluntaria. Normalmente durante el ejercicio no se llega a agotar la reserva respiratoria (excepto en atletas entrenados), se considera una respuesta patológica si baja el 20% en pacientes con problemas respiratorios obstructivos o restrictivos.(87)

COCIENTE ESPACIO MUERTO/ VOLUMEN CORRIENTE $(V_d)/(V_t)$

Espacio Muerto (volumen de ventilación ideal menos el efectivo): representa el volumen de aire que ocupan las vías aéreas pre alveolares). Este espacio se debería reducir fisiológicamente con el ejercicio debido al reclutamiento alveolar. El

volumen corriente debería a su vez incrementarse, de forma que durante el ejercicio la relación V_d/V_t debería disminuir progresivamente.

EQUIVALENTES RESPIRATORIOS

EQUIVALENTE RESPIRATORIO DE O₂ (VE/VO₂) Y DE CO₂ (VE/VCO₂)

Representan respectivamente la cantidad de aire en litros que es preciso ventilar para aportar 1 litro de O₂ al organismo y la cantidad de aire que es necesario ventilar para eliminar 1 litro de CO₂. Basalmente los equivalentes están más elevados por falta de reclutamiento alveolar y la presencia de un mayor espacio muerto. De cara a las posibles secuelas pulmonares secundarias al SARS-CoV2 es muy importante analizar las cinéticas de los equivalentes durante el ejercicio, sobretodo si sospechamos ineficiencia ventilatoria secundaria a tromboembolismo pulmonar o por la presencia de hipertensión pulmonar. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad tromboembólica o de la hipertensión pulmonar, en vez del característico descenso de los equivalentes durante el ejercicio y el aumento respectivamente después del primer umbral del VE/VO₂ y después del segundo umbral del VE/VCO₂, se puede observar un aumento progresivo desde el inicio del ejercicio, más marcado cuanto mayor severidad de la afectación vascular. (84,86)

PRESIONES PARCIALES TELE-ESPIRATORIAS DE O₂ (PetO₂) Y CO₂(PetCO₂)

Las presiones parciales tele-espiratorias de O₂ y CO₂ representan respectivamente la presión parcial de O₂ al final de la respiración, puede medirse en mmHg o KPa. Normalmente los valores de PetO₂ suelen disminuir hasta el primer umbral y posteriormente aumentan. Los valores de PETCO₂ suelen estar por encima de 33 mmHg (considerándose como patológicos los valores por debajo de este umbral). Conforme se acercan al segundo umbral siguen aumentando progresivamente para posteriormente disminuir por efecto del aumento de la ventilación. Se considera

normal un incremento del Pet CO₂ con el ejercicio de 3 a 8 mmHg a nivel del primer umbral. Incrementos inferiores se valoran como patológicos y habitualmente sugieren la presencia de insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar o patología pulmonar (83-88).

De cara al diagnóstico de hipertensión pulmonar puede ser útil el algoritmo propuesto por Arena, Guazzi y Myers, considerando los valores de VE/VCO₂ y los valores de PetCO₂ a nivel del primer umbral respiratorio (89).

PENDIENTE VE/VCO₂

La pendiente del cociente entre ventilación y la eliminación del VCO₂ se define también como "VCO₂ slope". Esta pendiente suele mantenerse constante hasta llegar al segundo umbral ventilatorio donde suele incrementarse de manera más marcada, por esto el valor a lo que hacemos referencia normalmente debería estar tomado antes del segundo umbral.(87)

Hablamos de valores normales cuando el VCO₂ slope es inferior a 30. Este parámetro ha demostrado su utilidad pronóstica para predecir eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca, habiéndose sugerido una clasificación de gravedad en cuatro grupos para mejorar la estratificación pronóstica: VCO₂ slope <30, 30-35.9, 36-44.9, >45). También ha mostrado ser predictor de eventos en otras patologías, como la enfermedad pulmonar obstructiva, la patología intersticial pulmonar, la enfermedad cardíaca valvular, en la valoración de riesgo quirúrgico y también en individuos aparentemente sanos.(83)

UMBRALES RESPIRATORIOS

Durante el ejercicio los individuos sanos, al aumentar la carga de trabajo pasan de obtener energía de un metabolismo prevalentemente aeróbico a una mezcla de metabolismo aeróbico y anaeróbico (mediado principalmente por la glucólisis anaerobia), con aumento de producción de ácido láctico. Clásicamente se ha

descrito por Wasserman el primer umbral (VT1) o Umbral anaerobio a concentraciones de 2 mmol/l de ácido láctico en el plasma(85). Se define como segundo umbral ventilatorio (VT2) o punto de compensación respiratoria cuando se llega a concentraciones de 4 mmol/l de ácido láctico. Se define como prueba máxima si se alcanzan concentraciones de 8 mmol/l de ácido láctico (85,86,87).

El cálculo de los umbrales mediante concentración de lactato, aunque más preciso, es poco práctico en la práctica clínica donde utilizamos la pendiente de la curva VCO_2/VO_2 (V_{slope}) o los equivalentes respiratorios para definir los umbrales.

PRIMER UMBRAL O UMBRAL ANAERÓBICO (VT1)

Podemos definirlo mediante el método de la pendiente de VCO_2 y VO_2 o V_{slope} : con la producción de CO_2 secundaria al metabolismo aerobio y sobretodo anaerobio a nivel del primer umbral respiratorio se va a perder la linealidad de esta pendiente (85,87).

El método de los equivalentes identifica el VT1 cuando los equivalentes de VE/VO_2 empiezan a subir mientras los de VE/VCO_2 siguen bajando. A su vez el $PETO_2$ empieza a subir y el $PETCO_2$ sigue subiendo.

Es importante recordar que normalmente el VT1 se alcanza entre el 40 y 60% del VO_2 pico.

SEGUNDO UMBRAL O PUNTO DE COMPENSACIÓN RESPIRATORIA (VT2)

Definimos el segundo umbral mediante el método de los equivalentes cuando los VE/VCO_2 empiezan a aumentar (normalmente acompañados de un ulterior incremento del VE/VO_2). A su vez a nivel del segundo umbral detectamos un incremento más marcado de la $PETO_2$ y el inicio del descenso de la $PETCO_2$.

PRUEBA DE CONSUMO DE OXÍGENO EN PACIENTES POST SARS-CoV2

La prueba de ejercicio cardiopulmonar representa el patrón oro para el estudio de la disnea, de los síntomas cardiopulmonares y para la valoración de la capacidad funcional. Por todos estos motivos representa la prueba de referencia para valorar objetivamente las secuelas post COVID y para identificar y cuantificar de manera objetiva su origen: cardiaca, pulmonar o muscular periférica.

Durante la fase aguda de la pandemia por SARS-CoV2 las severas restricciones sanitarias han limitado poder realizar esta prueba de una forma extendida por varias razones: antes de todo el desconocimiento del riesgo de posible contagio por pacientes post COVID, pero también las condiciones clínicas de pacientes con ingresos prolongados y la falta de disponibilidad de personal sanitario, entre otros.

A pesar de estas limitaciones se han publicado estudios de varias cohortes de pacientes post COVID que han realizado una ergoespirometría más allá de 3 meses tras la infección. En un recién metanálisis realizado por Durstenfeld et Al. se incluyeron 38 estudios, después de haber valorado 3256 estudios publicados y 3509 estudios en fase de pre-publicación (90). Como ya se ha comentado previamente, existe una importante heterogeneidad en los criterios de inclusión de los pacientes, en la definición de los síntomas, objetivos primarios y secundarios de los estudios, o en la definición de reducción patológica de capacidad cardiopulmonar (en la mayoría de los estudios se ha definido con puntos de cortes del $VO_2 < 80$ o $< 85\%$ de los valores predichos). Los hallazgos de la mayoría de los estudios apuntan a que una gran proporción de pacientes post COVID presentan una capacidad cardiopulmonar reducida, aunque no queda bien definida la fisiopatología de dicha limitación funcional: en algunos estudios se ha sugerido el desacondicionamiento físico, aunque es difícil diferenciarlo de alteraciones de la capacidad de transporte de O_2 , de la extracción de O_2 muscular, mitocondrial o vascular. Claramente el deacondicionamiento no es la única causa de los síntomas y la presencia de ineficiencia ventilatoria, incompetencia cronotrópica o incapacidad de aumento de la precarga cardiaca son otros de los mecanismos descritos (90).

1.8 Tromboembolismo Pulmonar y SARS-CoV2.

Durante la fase inicial de la pandemia varios estudios mostraron el notable incremento de eventos trombóticos, especialmente en pacientes ingresados por SARS-CoV2 en unidades de cuidados intensivos. Igualmente se ha ido haciendo cada vez más evidente la presencia de alteración de la coagulación, especialmente la elevación del Dímero-D y su correlación con la mortalidad (91-93). Lo que parece claro es que en el contexto de la infección aguda grave por SARS-CoV2 llegan a cumplirse los tres factores implicados en la tríada de la coagulación de Virchow: Estasis (paciente ingresado en unidad de cuidado intensivo encamado), Daño endotelial (mediado por el virus) e hipercoagulabilidad. Desde el punto de vista epidemiológico es difícil describir la prevalencia de eventos trombóticos en pacientes con infección por SARS-CoV2 por varias razones, entre ellas, la definición del tipo de eventos, en la mayoría de los estudios se utiliza la definición de tromboembolismo venoso (en inglés VTE), que incluye la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, el estudio en poblaciones de pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos Vs ingresados en plantas convencionales, la presencia de eventos sintomáticos o asintomáticos, la metodología utilizada para el diagnóstico (screening de todos los pacientes Vs sospecha clínica) o el diferente tratamiento tromboprolifáctico de base (93).

Aunque la prevalencia de tromboembolismo venoso es muy variable según los estudios y la fase de la pandemia, en las primeras fases de la pandemia se ha descrito una prevalencia de tromboembolismo venoso en hasta un tercio de los pacientes ingresados en UCI (94-96). En el metanálisis de Mansory et Al se describe una prevalencia de tromboembolismo venoso del 24% en pacientes ingresados en UCI VS el 13% de pacientes ingresados en planta convencional. En este mismo metanálisis objetivan un importante decremento de prevalencia de tromboembolismo venoso en el último quintil analizado, aunque no hay clara explicación podría tratarse de un sesgo de selección (durante la fase inicial de la pandemia se han analizado únicamente los pacientes más graves), aunque se puede hipotetizar que los avances

terapéuticos y el posible cambio de las variantes circulantes del virus pueden haber jugado un papel importante. Aunque hay datos discordantes, parece que la infección por SARS-CoV2 en pacientes no hospitalizados no incrementa de forma significativa la incidencia de tromboembolismo venoso (101).

Desde el punto de vista de las manifestaciones de esta capacidad pro-trombótica del SARS-CoV2 es importante distinguir que puede manifestarse en 2 formas distintas: un estado de hipercoagulabilidad responsable de la trombosis de grandes vasos con el consiguiente tromboembolismo y el daño directo vascular endotelial que conjuntamente al estado de hipercoagulabilidad induce una trombosis microvascular (93). Estos datos están confirmados por las pequeñas series de autopsias realizadas en pacientes fallecidos por SARS-CoV2 donde se han detectado trombosis pulmonares tanto de grandes vasos como microvasculares (98,99). Durante la infección aguda por SARS-CoV2 las alteraciones de la coagulación difieren de manera significativa de la coagulación intravascular diseminada y de la coagulopatía inducida por sepsis, en estas dos últimas hay formación de fibrina y consumo de factores de coagulación y plaquetas con prolongación del tiempo de protrombina (100). En los pacientes con SARS-CoV2 es muy poco frecuente la plaquetopenia y el consumo de factores de coagulación mientras son muy elevados los valores de Dímero-D y fibrinógeno (101). Como se ha referido en el capítulo del diagnóstico de secuelas post SARS-CoV2, se han descrito áreas de hipoperfusión mediante análisis con TC de doble energía en pacientes que persistían sintomáticos después de la infección por SARS-CoV2 (71,72). Otros autores han sugerido que la replicación persistente del virus, la inflamación crónica junto con la hipoxemia y el daño endotelial serían a la base de la trombosis vascular y de toda la disfunción orgánica en el síndrome post SARS-CoV2 (102). Con la evidencia que disponemos hasta la fecha podemos decir que posiblemente la coagulopatía puede jugar un papel importante en la generación de las secuelas post SARS-CoV2 aunque difícilmente puede llegar a explicar todos los síntomas.

1.9 Cuestionarios de Calidad de Vida para valorar las secuelas post SARS-CoV2

El seguimiento tras la infección de SARS-CoV2 representa una enorme carga para el sistema sanitario. La posibilidad de identificar de manera sencilla y rápida mediante un cuestionario las alteraciones de la esfera física y mental, que representan los dos principales dominios de salud, es de gran utilidad tanto para cuantificar la entidad de secuelas post COVID, como para planificar a gran escala el seguimiento de estos pacientes. Es muy importante considerar que en el contexto de la pandemia los pacientes pueden presentar síntomas de estrés postraumático y depresión no únicamente relacionados a la infección por SARS-CoV2. Se debe tener en cuenta también que los pacientes no se enfrentan exclusivamente a los daños inducidos directamente por el SARS-CoV2, sino también a las consecuencias indirectas de la pandemia (confinamiento, pérdida de familiares, cambio de la rutina de trabajo y de la gestión familiar, cambio de la forma de disfrute del tiempo libre...). Estos últimos pueden generar una importante afectación de la esfera psíquica y emocional. Por ejemplo, en los trabajadores sanitarios durante la pandemia se ha objetivado un incremento de síntomas depresivos, ansiedad así como un empeoramiento de los síntomas en pacientes con patología psiquiátrica previa (103). Los cuestionarios de calidad de vida (QoL) están ampliamente utilizados en muchos ámbitos para valorar el estado de salud y bienestar. Disponemos de multitud de cuestionarios de calidad de vida aunque los más frecuentemente utilizados son el SF-36, SF-12, EQ-5D-5L y el EQ-5D-3L. Desde el principio de la pandemia numerosos estudios han intentado utilizar cuestionarios de calidad de vida para valorar el impacto del SARS-CoV2 sobre diferentes grupos poblacionales. Comparar estos estudios es complejo debido principalmente a las diferencias poblacionales de los estudios y al uso de diferentes cuestionarios.

Resumen de las características de los cuestionarios más utilizados:

SF-36: Presenta 35 ítems puntuables que están divididos en 8 dimensiones (Función Física, Rol Físico, Rol Emocional, Función Social, Salud Mental, Salud General, Dolor Corporal y Vitalidad) y un ítem que no pertenece a ninguna dimensión que mide “el cambio de salud a lo largo del tiempo”.

SF-12: Es la versión reducida del cuestionario de Salud SF-36, puede realizarse en aproximadamente 2 minutos a diferencia de los 5-10 minutos del SF-36. Está formado por 12 ítems derivados de las 8 dimensiones del SF-36. (Los ítems y el cuestionario del SF12 se puede consultar en 3. MATERIALES Y MÉTODOS)

Cada Dominio del SF 36 y del SF-12 se puntúan de 0 a 100, a puntuación más alta corresponde una calidad de vida más alta.

EQ-5D-5L: Es un cuestionario utilizado frecuentemente con resultados reproducibles, presenta 5 Dimensiones (Movilidad, Cuidado Personal, Actividad de todos los días, Dolor/Malestar, Ansiedad/Depresión). Cada dimensión presenta 5 niveles de valoración (Sin Problemas, Problemas leves, Problemas Moderados, Problemas Graves, Problemas Extremos)

EQ-5D-3L: Utiliza las 5 Dimensiones del EQ-5D-5L pero cada dimensión presenta 3 Niveles (Sin Problemas, Problemas Moderados, Problemas Extremos).

En una revisión sistemática de 21 estudios que utilizaban cuestionarios de calidad de vida para valorar la calidad de vida en pacientes dados de alta o recuperados después de una infección por SARS-CoV2, se describe como factores asociados con una calidad de vida más baja el género femenino, la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, la admisión en cuidados intensivos y la ventilación mecánica. Cuando se han valorado los estudios realizados con el cuestionario SF-36 los dominios más afectados han sido los de la función física y rol físico, mientras que en los estudios que utilizaron el cuestionario EQ5D el dominio más afectado ha sido el de Dolor/Malestar (104). Los cuestionarios de Calidad de Vida representan una herramienta sencilla para identificar el tipo de afectación de los pacientes post

COVID permitiendo realizar tanto estudios poblacionales para planificar el seguimiento como una valoración individual para enfocar el tipo de tratamiento y seguimiento del paciente.

1.10. Tratamiento de las secuelas cardiopulmonares post COVID.

En este capítulo nos limitaremos al tratamiento de las secuelas cardiopulmonares post COVID considerando que las secuelas post SARS-CoV2 pueden afectar potencialmente cualquier órgano y para la mayoría de estas secuelas el tratamiento es sintomático. A pesar de la ingentes cantidad de estudios sobre las secuelas post SARS-CoV2 no se ha logrado desarrollar un tratamiento único eficaz para tratar todas las secuelas, esto es debido principalmente a que en muchos casos los síntomas y la afectación es heterogénea y cada paciente necesita un tratamiento individualizado. Las principales dianas de los tratamientos actualmente en estudio para las condiciones post COVID van dirigidas hacia los 3 mecanismos potencialmente implicados: 1) disregulación del sistema inmunitario (antiinflamatorios, inmunosupresores), 2) alteración de la coagulación y estado protrombótico (anticoagulantes) y 3) persistencia de fragmentos de virus (antivirales). Sin embargo, a día de hoy no hay clara evidencia científica en cuanto a su eficacia (105)

Como se ha descrito previamente, en la fase aguda de la enfermedad por SARS-CoV2 puede producirse afectación cardíaca por daño miocárdico secundario múltiples posibles mecanismos. De hecho, se conoce que en los pacientes hospitalizados, la presencia de daño miocárdico se asocia a enfermedad más grave y peor pronóstico, así como un mayor riesgo de eventos cardiovasculares después 30 días de la infección (106). El tratamiento de las secuelas cardíacas específicas excede la finalidad de esta tesis, y no existe un tratamiento específico para la patología cardíaca inducida por SARS-CoV2, de modo que se mantienen las

indicaciones realizadas por las sociedades nacionales e internacionales para cada patología individualmente.

La fatiga representa uno de los síntomas más frecuentes de las secuelas post SARS-CoV2, puede afectar los pacientes no solo en su esfera física, también en su esfera emocional y cognitiva. Como recomendado por el consenso de la Sociedad Americana de rehabilitadores, después de un profundo estudio de las posibles alteraciones orgánicas cardiopulmonares se aconsejan 4 pilares para el tratamiento de la fatiga:

1- Comenzar un programa individualizado y estructurado de retorno a la actividad con incremento progresivo de la carga. 2- Utilizar estrategias de conservación de energía. 3-Fomentar un patrón de alimentación saludable y de hidratación. 4-Tratar, en colaboración con los especialistas apropiados, las condiciones médicas subyacentes, como el dolor, el insomnio/trastornos del sueño y los problemas del estado de ánimo que pueden estar contribuyendo a la fatiga. (107)

Es importante recordar que algunos estudios han comparado la etiología de las secuelas post COVID a las observadas en síndromes post víricos como la encefalomiелitis miálgica/Síndrome de fatiga crónica y, aunque la rehabilitación basada sobre el ejercicio físico es un pilar fundamental sobre todo para el tratamiento de la fatiga, el ejercicio no siempre es beneficioso e incluso se recomienda evitar el “malestar post esfuerzo” (107). Se debe animar los pacientes a mantener una dieta sana y a mantenerse hidratados durante todo el día, aunque se han propuesto diferentes suplementos nutricionales para el tratamiento de las secuelas post COVID (Vit B12, magnesio, carnitina, omega 3, coenzima Q10), no hay clara evidencia apoyen su uso. La hidratación y la ingesta de sal representan los pilares para el tratamiento del síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS en sus siglas en inglés), así como comidas pequeñas y frecuentes con fibras y carbohidratos complejos. Para el tratamiento farmacológico de dicho síndrome están indicados los beta bloqueantes o la ivabradina, aunque es importante considerar que

en la mayor parte de los casos la evidencia para el uso está basada en series de casos careciendo de estudios randomizados (108,109).

La rehabilitación, individualizada en cada paciente, representa otro de los pilares del tratamiento de las secuelas post SARS-CoV2. Una rehabilitación precoz permite reducir las secuelas a largo plazo (110). Considerando el número enorme de pacientes tributarios de rehabilitación, se han ido desarrollando varios programas de telerehabilitación que permiten acceso a un número mucho más elevado de pacientes respecto a los programas presenciales con resultados comparables a la rehabilitación presencial (111).

Respecto al estado de hipercoagulabilidad en pacientes post infección aguda por SARS-CoV2 no hay evidencia en la necesidad de prolongar la tromboprofilaxis y no hay diferencia en el manejo del tromboembolismo pulmonar siguiendo permaneciendo válidas las guías de 2019 de la sociedad europea de cardiología para su manejo.(112-113)

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Justificación del estudio

La pandemia por SARS-CoV2 ha generado una carga asistencial enorme sobre el sistema sanitario por la necesidad de gestionar un volumen elevado de pacientes críticos con infección aguda por SARS-CoV2, por la necesidad de mantener el seguimiento de pacientes crónicos con enfermedades previas o patología no relacionada directamente con SARS-CoV2 y por la desafiante tarea de identificar y decidir la forma de seguimiento de pacientes post SARS-CoV2 con posibles secuelas cardio-pulmonares.

La infección respiratoria aguda por COVID-19 ha presentado características similares a la infección por el SARS Coronavirus (SARS-CoV1) durante el brote del año 2003. El curso clínico de esta enfermedad puede presentar desde infecciones asintomáticas u oligosintomáticas hasta casos de insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía grave con afectación alveolar difusa y síndrome de distrés respiratorio agudo, necesitando en estos casos ventilación mecánica invasiva e ingreso prolongados en UCI. En el caso del SARS-CoV1, a pesar de una mejoría progresiva después de la infección aguda de los hallazgos radiológicos, en estudios con TC de tórax de alta resolución, persisten durante el seguimiento imágenes sugestivas de fibrosis. En estudios previos se ha demostrado que la función cardio-respiratoria y el estado general de salud de los supervivientes por el virus SARS-CoV1 están significativamente reducidos cuando se valoran con prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno. Se desconoce si los pacientes que han sobrevivido a una infección grave por SARS-CoV2 puedan presentar además de alteración de la función respiratoria una alteración de la vasculatura pulmonar, pudiendo desarrollar hipertensión pulmonar con ejercicio y una respuesta anómala del ventrículo derecho al ejercicio por desacoplamiento ventrículo-arterial además de alteraciones de la función diastólica o sistólica del ventrículo izquierdo.

2.2 Hipótesis del estudio

Hipótesis 1

La hipótesis 1 de este estudio es que de forma similar a los pacientes que han tenido afectación por SARS-CoV1, los pacientes que han padecido una infección respiratoria aguda por SARS-CoV2 pueden tener un deterioro de la capacidad cardiopulmonar y como consecuencia de la calidad de vida, con posible desarrollo de hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha con el ejercicio.

Hipótesis 2

La hipótesis 2 de este estudio es que el cuestionario de calidad de vida SF12 puede tener utilidad en identificar pacientes que han padecido una infección respiratoria aguda por SARS-CoV2 y que presenten secuelas cardiopulmonares.

2.3 Objetivos principales del estudio

- Analizar las secuelas cardiopulmonares de los pacientes que han sido hospitalizados por COVID-19 mediante técnicas de imagen no invasivas (ecocardiografía de estrés) y pruebas respiratorias estáticas (espirometría) y dinámicas (prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno) y esclarecer los posibles mecanismos fisiopatológicos de los síntomas y las secuelas después de una infección aguda por SARS-CoV2
- Valorar la utilidad del cuestionario de calidad de vida SF-12 como herramienta diagnóstica para identificar las secuelas cardiopulmonares post SARS-CoV2.

2.4 Objetivos secundarios del estudio

- Analizar la utilidad de la ecografía pulmonar para identificar las secuelas radiológicas en radiografía de tórax y/o TC de tórax durante el seguimiento de pacientes con SARS-CoV2

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, unicéntrico prospectivo, realizado desde Marzo 2020 a Diciembre 2020.

3.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población del estudio está formada por los pacientes que ingresaron en nuestro centro hospitalario (HUNSC) durante el periodo del 18 Marzo al 30 Junio de 2020, con diagnóstico de infección por SARS-CoV2, que finalmente han sido dados de alta desde el servicio de neumología con seguimiento posterior en consultas externas. De acuerdo con la Guía provisional de la OMS hemos clasificado la gravedad de la enfermedad como neumonía leve por SARS-CoV-2, neumonía grave y síndrome de distrés respiratorio aguda agudo (SDRA).

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre los 18-75 años
- Firma del consentimiento informado
- Infección por SARS-CoV2 sintomática con criterios de ingreso hospitalario siendo la infección por covis COVID el motivo de ingreso

Criterios de exclusión:

- Denegación/imposibilidad para firma de consentimiento

- Comorbilidad grave que conlleve una expectativa de vida < 12 meses
- Imposibilidad de realizar prueba de esfuerzo sobre cicloergómetro con consumo de oxígeno
- Ventana acústica subóptima para realizar ecocardiograma de ejercicio
- Imposibilidad de realizar las pruebas funcionales respiratorias
- HB < 10 g/dl
- Infarto miocárdico < 3 meses o angina inestable
- Valvulopatía más que moderada
- FEVI < 50% previa a infección SARS-CoV2

3.3 PROTOCOLO DE ESTUDIO

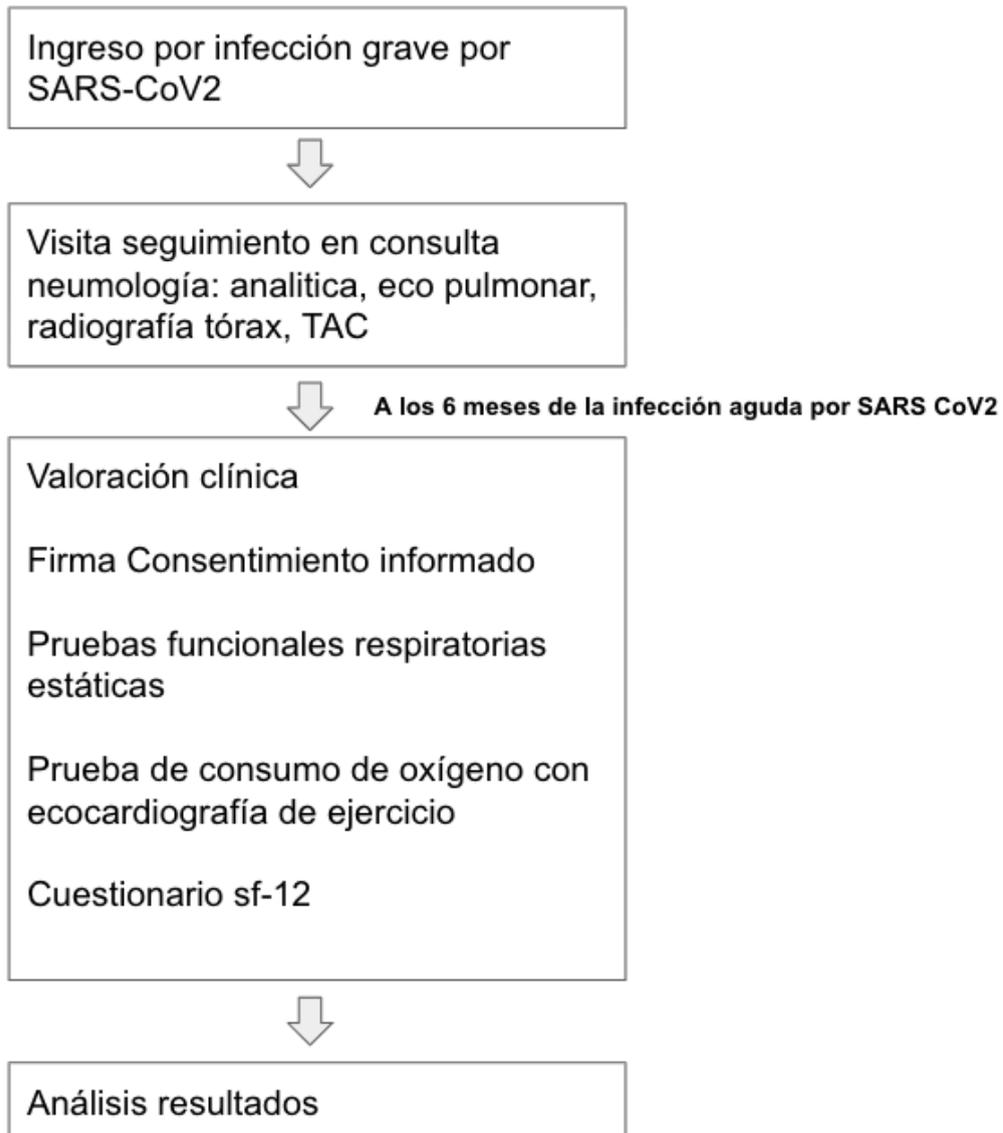


Figura 3.1 : Protocolo del Estudio

Todos los pacientes acudieron después del alta a la consulta de seguimiento de Neumología, a todos los pacientes se realizó en esta consulta una ecografía pulmonar y se valoraron los resultados de las radiografía de tórax y/o los resultados de la TC. A los 6 meses de presentar el primer frotis positivo por SARS-CoV2 se citaron los pacientes en la unidad de pruebas funcionales respiratorias para la firma del consentimiento informado (Anexo 2) después de haber explicado la finalidad de las pruebas y sus posibles riesgos. El mismo día se realizó el test de calidad de vida SF-12, la prueba de función pulmonar estática (PFR), una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET) con ecocardiografía de ejercicio (Figura 3.2).

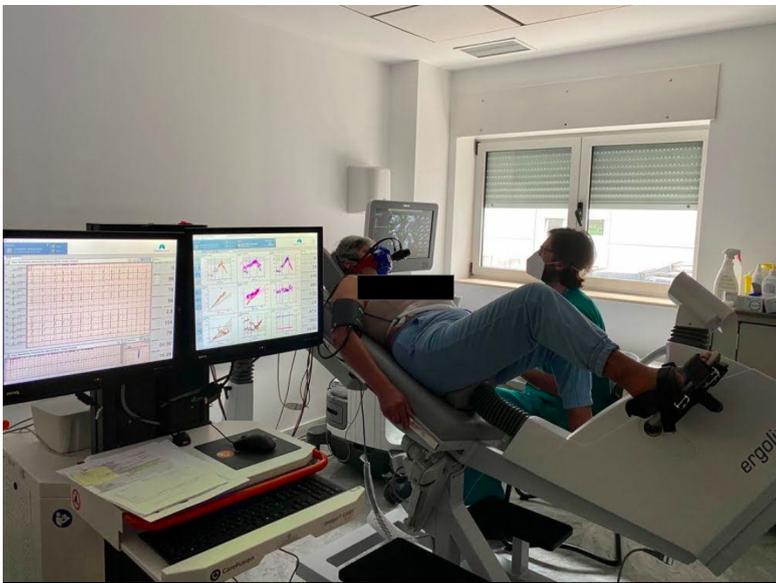


Fig 3.2: Realización de prueba de esfuerzo cardiopulmonar y eco de ejercicio en cicloergómetro.

3.4 EVALUACIÓN CLÍNICA

Al momento de realizar las pruebas funcionales respiratorias se realizó una valoración clínica a todos los pacientes. Se recogieron todos los datos demográficos y los antecedentes clínicos de interés, se recogieron en la base de datos los valores de la última analítica (Bioquímica y hemograma) realizada para la consulta de neumología. Se recogieron, peso, talla, IMC, TA basal, síntomas persistentes después de la infección por SARS-CoV2 : disnea, astenia/fatiga, tos productiva, pérdida del olfato, pérdida del gusto, cefalea, dolor articular, dolor muscular y neuropatía.

3.5 ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS

La ecocardiografía de estrés se ha realizado simultánea a la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, realizando adquisiciones en reposo, en pico de esfuerzo y durante la recuperación. La ecocardiografía se realizó de acuerdo con las directrices de las Sociedades Europea/Americana de ecocardiografía. Las variables analizadas mediante ecocardiografía fueron según el protocolo establecido (ver 3.10.4).

3.6 PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS ESTÁTICAS (ESPIROMETRÍA)

La espirometría y las pruebas de difusión pulmonar (PFR estáticas) se realizaron con un dispositivo MasterScreen Diffusion (RT)/ SentrySuite®, adoptando los criterios de Miller para reproducibilidad y aceptabilidad y utilizando los valores de referencia de la Global Lung Initiative. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se evaluó con un método de respiración única. Los resultados de la PFR se expresaron como un porcentaje del valor predicho según la Encuesta de salud pulmonar de la Comunidad Europea. Se definieron PFR anormales la

presencia de CPT(Capacidad Pulmonar Total), CVF (Capacidad Vital Forzada), FEV1 (Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo), DLCO < 80% del predicho, FEV1/FVC < 70 y VR (Volumen Residual) > 120% del previsto. Según los criterios de la European Respiratory Society, clasificamos como patrón obstructivo un FEV1/FVC < 70 y como patrón restrictivo una CPT < 80% del predicho.

3.7 PRUEBA DE CONSUMO DE OXÍGENO (CPET)

La CPET se realizó utilizando un ergómetro con freno magnético controlado por microprocesador. Los pacientes usaron una máscara Hans-Rudolph sin reinhalación conectada al analizador de gases Vyntus™ CPX. Todos los pacientes realizaron 3 minutos de fase de calentamiento sin carga y posteriormente una prueba de esfuerzo limitada por síntomas con un protocolo de rampa de 10 W/min. Se animó a los pacientes en realizar el ejercicio hasta el máximo esfuerzo. Durante la prueba se midió la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca con ECG de 12 derivaciones. Se determinaron las mediciones de fracción oxígeno espirado, la fracción de dióxido de carbono espirado y volumen espirado en reposo y para cada respiración durante el ejercicio.

Los parámetros que se obtuvieron fueron: Consumo de oxígeno (VO_2), la producción de dióxido de carbono (VCO_2), el RER (La relación de intercambio de gases respiratorios VCO_2/VO_2), la ventilación por minuto, la frecuencia respiratoria, el volumen corriente, el espacio muerto, la relación entre espacio muerto y volumen corriente (VD/VT), los equivalentes ventilatorio de dióxido de carbono y oxígeno, CO_2 al final de la espiración ($petCO_2$) y O_2 al final de la espiración ($petO_2$). Todos estos valores se determinaron para cada respiración y los valores máximos se obtuvieron a partir de los datos promediados de 8 respiraciones.

La tasa máxima de trabajo se definió como el nivel de trabajo más alto alcanzado, la pendiente VE/VCO_2 se calculó sobre la componente lineal de VE sobre la VCO_2 .

El primer umbral (VT1) se definió mediante el método de los equivalentes: cuando los equivalentes de VE/VO₂ empiezan a subir mientras los de VE/VCO₂ siguen bajando. A su vez el PETO₂ empieza a subir y el PETCO₂ sigue subiendo.

El segundo umbral o punto de compensación respiratoria se definió también con el método de los equivalentes cuando los VE/VCO₂ empiezan a aumentar y a su vez detectamos un incremento más marcado de la PETO₂ y el inicio del descenso de la PETCO₂.

3.8 CUESTIONARIO SF-12

Todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio realizaron el cuestionario de calidad de vida SF-12.

Los cuestionarios de calidad de vida son herramientas sencillas y rápidas que se pueden realizar de manera telefónica o telemática, de manera que permiten llevar a cabo screening de grandes poblaciones y planificar el seguimiento si se considera necesario. Identifican alteraciones de la esfera física y mental que representan los dos principales dominios de la salud. En nuestro caso se decidió utilizar el cuestionario SF-12 por ser un cuestionario ampliamente difundido, con resultados verificados en la población española (114) y por poderse realizar de forma muy rápida (menos de 2 minutos).

Está formado por 12 ítems derivados de las 8 dimensiones del cuestionario SF-36 (Función Física, Rol Físico, Rol Emocional, Función Social, Salud Mental, Salud General, Dolor Corporal y Vitalidad). Se desarrolló inicialmente en Estados Unidos (115) y se adaptó y validó para la población española (114). En este estudio finalmente se utilizaron solo la puntuación sumario física (PCS) y mental (MCS) debido a la N reducida de participantes.

A continuación se ilustran las preguntas del cuestionario y las opciones de respuesta:

1. En general, usted diría que su salud es: o Excelente o Muy buena o Buena o Regular o Mala
2. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora? o Sí, me limita mucho o Sí, me limita un poco o No, no me limita nada
3. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera? o Sí, me limita mucho o Sí, me limita un poco o No, no me limita nada
4. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física? o Sí o No
5. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física? o Sí o No
6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)? o Sí o No
7. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)? o Sí o No
8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)? o Nada o Un poco o Regular o Bastante o Mucho
9. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo? o Siempre o Casi siempre o Algunas veces o Muchas veces o Sólo alguna vez o Nunca
10. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía? o Siempre o Casi siempre o Algunas veces o Muchas veces o Sólo alguna vez o Nunca

11. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste? o Siempre o Casi siempre o Algunas veces o Muchas veces o Sólo alguna vez o Nunca

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)? o Siempre o Casi siempre o Algunas veces o Muchas veces o Sólo alguna vez o Nunca

3.9 ECOGRAFÍA PULMONAR

Durante la visita neumológica a cada paciente se le realizó una ecografía pulmonar. Las ecografías se realizaron siguiendo las 12 regiones pulmonares como se ha descrito en la introducción, puntuando cada región de 0 a 3 y calculando de esta manera el Lung Score. Se valoró también la presencia de consolidaciones, derrame pleural, engrosamiento pleural y fragmentación de la línea pleural.

3.10 VARIABLES DE MEDICIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICA

3.10.1 VARIABLES DE CAPACIDAD CARDIOPULMONAR

El consumo de oxígeno (VO₂) expresado en ml/kg/min es la variable más importante para determinar la capacidad cardiopulmonar de los sujetos a estudios. Para normalizar este valor a las características antropométrica, sexo y edad se utiliza el valor porcentual respecto al valor máximo predicho (% VO₂ pred).

En nuestro estudio se ha decidido tomar como punto de corte de capacidad cardiopulmonar reducida un % VO₂ pred < 80% y realizar un análisis de subgrupos entre los pacientes con capacidad cardiopulmonar reducida (% VO₂ pred < 80%) y pacientes con capacidad cardiopulmonar normal (% VO₂ pred>80%) con la finalidad de identificar características clínicas, demográficas, ecocardiográficas, radiológicas o espirométrica y ergoespirométricas que justificaran la alteración de la capacidad cardiopulmonar (Deterioro de la capacidad cardiopulmonar como variable independiente).

3.10.2 VARIABLES ERGOESPIROMÉTRICAS

Las principales variables ergoespirométricas utilizadas en el estudio han sido:

VARIABLES ERGOMETRICAS

- Frecuencia Cardíaca (Fc) Basal y Pico (l/min)
- Tensión arterial Basal y pico (mmHg)
- Carga de trabajo expresada en % del predicho
- Equivalentes metabólicos (METS)
- Saturación O₂ basal y pico

VARIABLES ERGOESPIROMETRICAS

- VO₂ pico %predicho, VO₂ pico < 80% (expresado como variable dicotómica)
- Reserva respiratoria < 20 % predicho (expresado como variable dicotómica)
- Pulso de oxígeno (VO₂/FC) en ml
- PetCO₂ en el umbral anaeróbico (UA) en mmHg
- Los equivalentes ventilatorios para el O₂ (VE/VO₂) y el VCO₂ (VE/VCO₂) en el UA
- La presencia de equivalentes respiratorios del CO₂ >35 en el UA (VE/VCO₂@AT >35)
- El espacio muerto en el pico de ejercicio V_d/V_t expresado en %, la presencia de un espacio muerto >20% expresado como variable dicotómica
- El VE/VCO₂ slope (o sea la pendiente calculada por regresión lineal entre la ventilación y la producción de CO₂), el VCO₂ slope >30 expresado como variable dicotómica
- El RER o sea el coeficiente entre la producción de VCO₂ y el consumo de oxígeno,

3.10.3 VARIABLES ESPIROMÉTRICAS

- Alteración de la función pulmonar como variable dicotómica
- CVF < 80% del valor predicho
- FEV₁ < 80% del valor predicho
- FEV₁:FVC < 70
- Capacidad Pulmonar total (CPT) < 80%
- Capacidad de difusión del CO (DLCO) en mmol/min*kPa, DLCO < 80% del predicho expresada como variable dicotómica

3.10.4 VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS

-**Ventrículo Izquierdo:** Diámetro Telediastólico (DTD) en mm, Diámetro telesistólico (DTS) en mm; Volumen Telediastólico indexado por superficie corporal (VTD/index) en ml/m², Volumen Telesistólico indexado por superficie corporal (VTS/index) en ml/m², Masa miocárdica indexada (Masa g/m²), Doppler tisular septal y lateral para cálculo de ondas e', s', en cm/s.

-**Parámetros de función diastólica:** velocidad ondas E, e' y A en m/s, relación E/e', relación E/A, Tiempo desaceleración Onda E en ms.

-**Aurícula izquierda (AI):** Diámetro AP en mm y volumen indexado.

-Aurícula derecha (AD): Área en cm²

- **Ventrículo derecho (VD):** Diámetro base D1, medio D2, longitudinal D3,(en mm) TAPSE en mm, S' anillo tricúspide en cm/s, strain longitudinal global medido mediante speckle tracking de pared libre de VD (basal y al pico de ejercicio en %).

-**Presiones pulmonares:** Presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) estimada mediante el flujo Doppler continuo de la insuficiencia tricúspide (IT VMax²x4) en mmHg , Presión Arterial pulmonar media (PAPm) estimada desde el flujo Doppler continuo (IPVAMax²x4) de la insuficiencia pulmonar+ PA media en alternativa $0,6 \times \text{PAPs} + 2$ en mmHg.

-**GC:** IVT tsvi X area tsv en l/min.

- **Acoplamiento VD arteria-pulmonar:** TAPSE/PAPs en mm/mmHg

3.10.5 VARIABLES DEMOGRÁFICAS, EPIDEMIOLÓGICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

La variable clínica que hemos considerado de mayor peso de cara a las posibles secuelas cardiopulmonar ha sido la gravedad de la enfermedad, según la clasificación de la OMS : neumonía leve, neumonía grave y síndrome de distrés respiratorio con necesidad de ventilación mecánica. Por esto se ha decido realizar un análisis por subgrupos según la gravedad de la enfermedad con la finalidad de identificar si podía haber un claro efecto gravedad-daño de órgano y gravedad de la enfermedad y deterioro de la capacidad cardiopulmonar (Gravedad enfermedad como variable independiente)

Se utilizaron como variable demografica: Sexo, Edad, Peso en kg, Altura en cm, Índice de masa corporal en Kg/m². Se utilizaron como variables epidemiológicas los antecedentes de DM, dislipemia, enfermedad pulmonar previa, la hipertensión arterial y los antecedentes de cardiopatía isquémica. Como variables clínicas se utilizaron la necesidad de oxígeno durante la hospitalización y como variable analítica los últimos valores de HB precios a la ergoespirometría expresados en g/dl.

3.10.6 VARIABLES RADIOLÓGICAS

RX TÓRAX Y TC PULMONAR

La presencia de alteraciones en las radiografías compatibles como secuelas post SARS-CoV2 se interpretaron como una variable dicotómica así como la presencia o ausencia de fibrosis pulmonar.

ECOGRAFÍA PULMONAR

Las variables que se valoraron en la ecografía pulmonar fueron el Lung Score como variable continua, la presencia de líneas B, consolidación, derrame pleural, engrosamiento pleural, fragmentación pleural.

Se ha analizado la correlación de los resultados del SCORE pulmonar obtenido sumando la puntuación de cada región con los hallazgos radiológicos pulmonares así como de la presencia de más de 3 líneas B en cualquier zona pulmonar.

3.10.7 VARIABLE CUESTIONARIO SF 12

Debido a la N reducida de pacientes se utilizaron solo la puntuación sumario física (PCS) y mental (MCS).

3.10.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

3.10.8.1 ETICA Y CONFEDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los datos obtenidos se introdujeron de forma anonimizada en una base de datos Excel. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado (apéndice 2) y el comité ético del hospital Nuestra Señora de la Candelaria aprobó el protocolo de estudio el 25/06/2020 (apéndice 1).

3.10.8.2 ANALISIS ESTADISTICO

La normalidad de la distribución de datos se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba T de student o la U de Mann-Whitney para evaluar la diferencia entre dos grupos para las variables continuas. La comparación entre grupos se realizó con la prueba ANOVA para variables continuas. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas. Todas las comparaciones se realizaron mediante pruebas de dos colas y el nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$.

Para identificar correlaciones entre variables se realizó el test de Spearman.

Para valorar la sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) se han utilizado las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic)..

Todas las pruebas estadísticas se realizaron utilizando el paquete estadístico de acceso abierto del proyecto jamovi (2021). jamovi (Versión 1.6) [Software informático].

4. RESULTADOS

4.1 INCLUSIÓN DE PACIENTES

Durante el periodo de inclusión de los pacientes (Desde el 18 Marzo hasta el 30 de Junio de 2020) ingresaron en nuestro centro 281 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV2, de los cuales 213 permanecieron ingresados por presentar infección aguda con neumonía asociadas. De estos pacientes, 44 fallecieron durante el ingreso (mortalidad del centro durante la primera ola del 21%). De los 169 supervivientes, 53 pacientes fueron excluidos por edad (se consideraron criterios de exclusión la edad <18 años y > 75 años), y otros 53 pacientes fueron excluidos por la presencia de comorbilidades graves o porque la propia infección no supuso la razón principal del ingreso hospitalario. Finalmente, de los 60 pacientes que se dieron de alta del servicio de neumología, 15 rechazaron realizar el estudio, 3 pacientes perdieron el seguimiento y 1 paciente fue excluido por imposibilidad de pedalear en el cicloergómetro. (Fig 4.1).

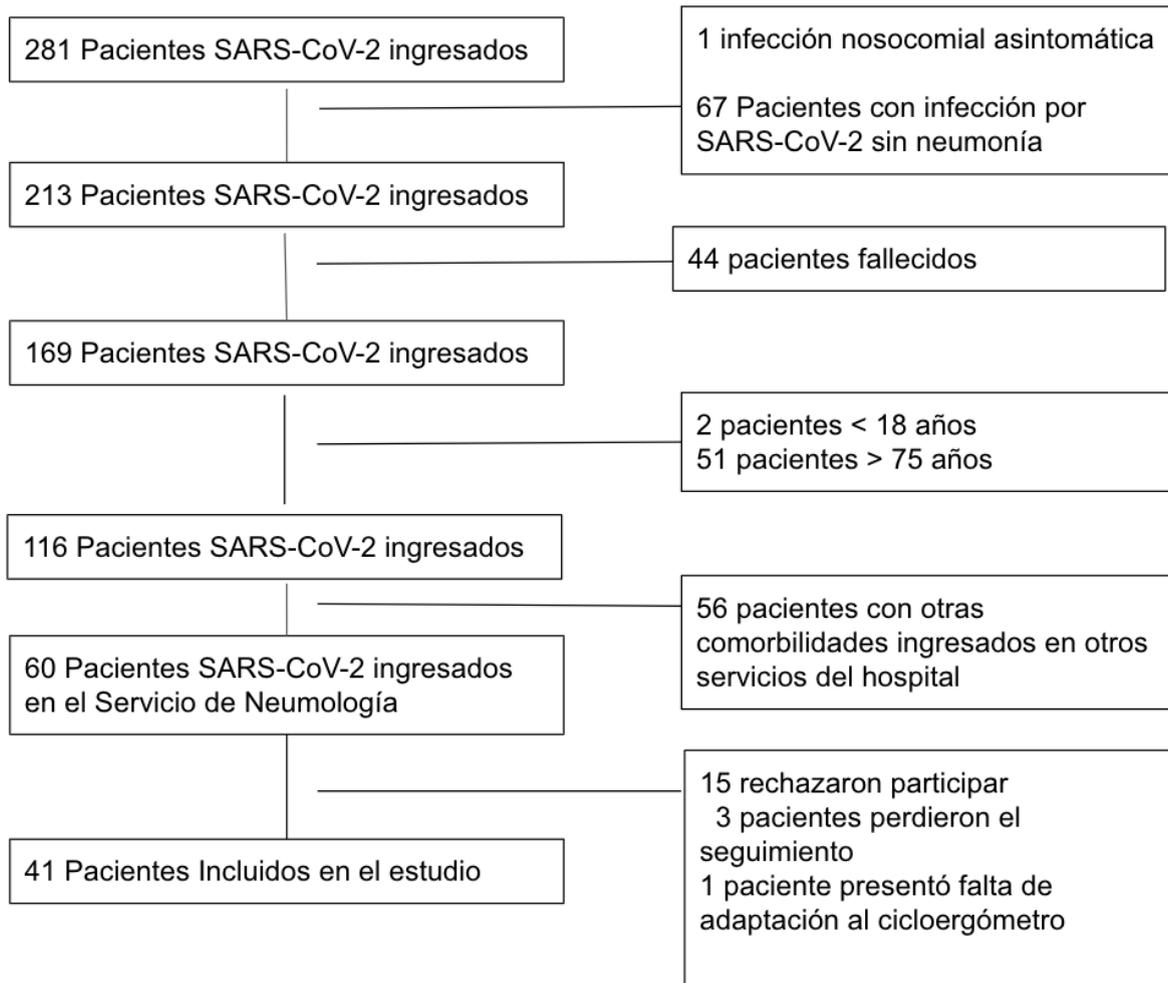


Fig 4.1: Diagrama de flujo que describe la inclusión de pacientes

4.2 RESULTADOS DEMOGRÁFICOS

Nuestra muestra de estudio ha sido constituida por un total de 41 pacientes, el 39% de los pacientes incluidos fueron mujeres y el 61% hombres con una relación hombres /mujeres de 1.56.

La edad al momento del ingreso hospitalario estuvo comprendida entre los 29 y los 75 años, siendo la media 57,3 años y la mediana 55 años (Figura 4.2)

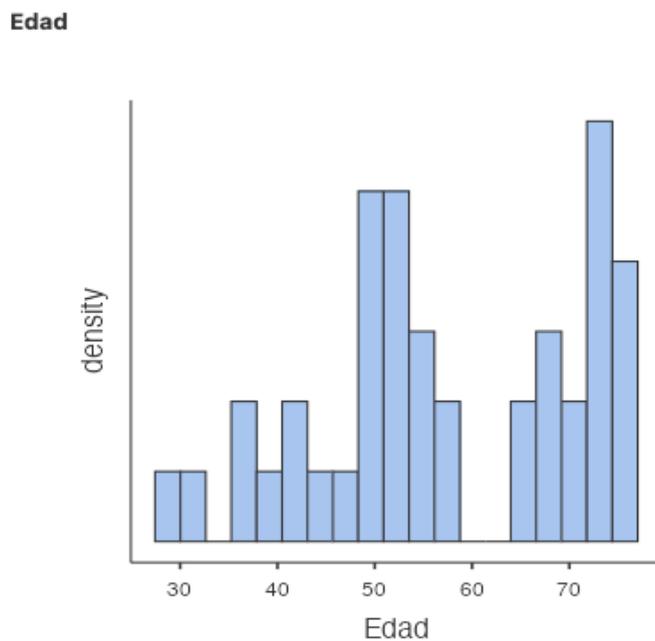


Fig 4.2: Histograma de distribución de los pacientes según la edad

4.2.1 GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD Y EDAD

Como se ha detallado en los métodos se ha dividido a los pacientes en 3 grupos en función de la gravedad de la afectación pulmonar por SARS-CoV2.

El 22% de pacientes presentaron síndrome de distrés respiratorio agudo con necesidad de ventilación mecánica e ingreso a unidad de cuidados intensivos.

El 49% presentaron neumonía grave con necesidad de suplemento de oxígeno y el 29% de los pacientes presentaron neumonía sin requerimiento de oxígeno.

Hubo una diferencia significativa de edad entre los pacientes con neumonía leve (edad media $49,2 \pm 13,14$ años) y los pacientes con neumonía grave ($60 \pm 14,4$ años) o SDRA ($66 \pm 7,95$). Fig 4.3.

No se encontraron diferencias significativas entre sexo y gravedad de la afectación pulmonar.

Edad

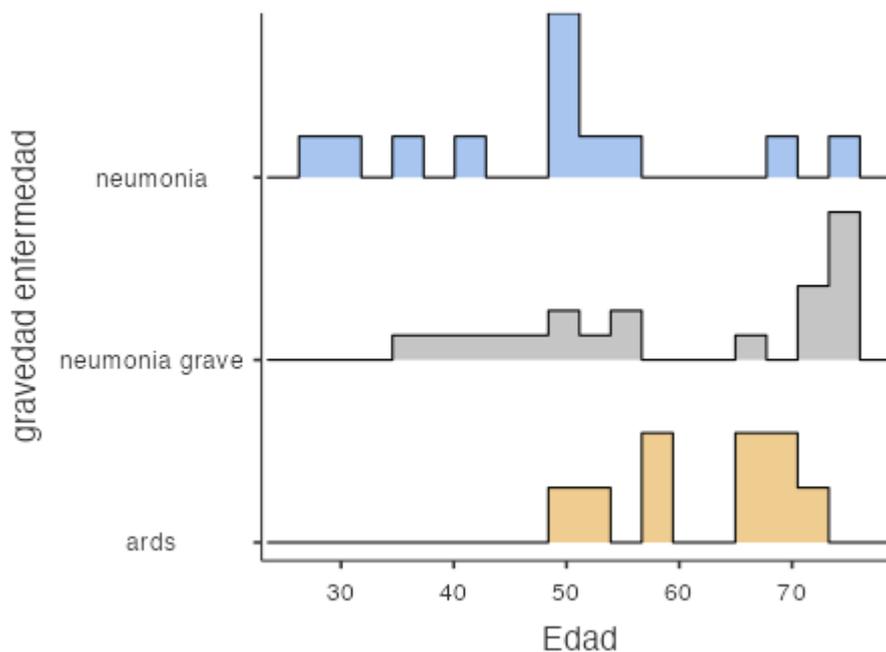


Fig 4.3: Histograma Edad según la gravedad de la enfermedad por Sars-CoV2

A su vez se ha analizado la población de estudio en base a la presencia de disminución de capacidad cardiopulmonar definida como un consumo de oxígeno <80% del predicho, los pacientes con VO2 predicho <80% presentaron una edad media de $57,8 \pm 13,9$ años, los pacientes con VO2 >80% del predicho presentaron una edad media de 57 ± 14 años (p 0,814) (Fig 4.4) . Tampoco se encontraron diferencias significativas entre sexo y VO2 predicho.

Edad

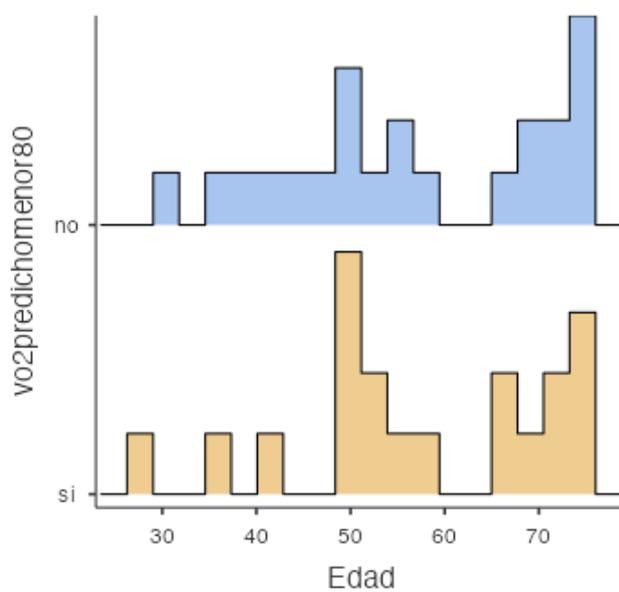


Fig 4.4: Histograma de Edad según la presencia de VO2 predicho alterado o normal.

4.3 CARACTERISTICAS CLINICAS Y ANALITICAS

De los 41 pacientes que finalmente se incluyeron en el estudio el 12,2% presentó una enfermedad pulmonar previa, el 48,8% era hipertenso, el 34,1% era diabético tipo 2, el 36,6% era dislipémico, el 4,9% presentaba historia de cardiopatía isquémica sin disfunción ventricular (la presencia de disfunción ventricular previamente conocida era criterio de exclusión), el 9,8 % de los pacientes era fumador activo, el 17% ex fumador, el 7,5% de los pacientes presentaba antecedentes de fibrilación auricular o flutter, el 19,5% presentaba enfermedad tiroidea en tratamiento sustitutivo, el 4,9% tenía antecedentes de enfermedad inflamatoria sistémica, el 7,3% tuvo antecedentes oncológicos, el 4,9% tenía antecedentes psiquiátricos y el 2,4% enfermedad neurológica previa, el 51,2% de los pacientes era obeso, el 87,5% sobrepeso. Ningún paciente presentó antecedentes conocidos de enfermedad renal o hepática.

En el análisis por subgrupos de gravedad de enfermedad, los pacientes con neumonía grave presentaron una prevalencia significativamente más alta de hipertensión (65%) respecto al subgrupo de pacientes con neumonía leve (25%) P 0,025. En el análisis por subgrupos por VO₂ predicho > o < del 80% no se identificaron diferencias significativas en la prevalencia de hipertensión arterial.

La prevalencia de obesidad resultó muy alta en nuestra serie (51,2%), no se objetivaron diferencias significativas en el análisis por subgrupos de gravedad de enfermedad, tampoco se identificó una diferencia significativa de la prevalencia de obesidad en el análisis por subgrupos por %VO₂ predicho, aunque hubo una tendencia que no llegó a ser significativa de mayor prevalencia de pacientes obesos en el subgrupo con % VO₂ predicho >80% (63 Vs 37%, P 0,087). Se objetivó una tendencia no significativa de menor prevalencia de pacientes diabéticos en el subgrupo de pacientes con neumonía leve (16,7%) y SDRA (55,6%) (p 0,061).

Todos los pacientes fumadores activos , en total 4 (9,7%) presentaron una capacidad cardiopulmonar normal

Todos los pacientes realizaron una analítica previa al estudio con valores de hemoglobina (Hb), el valor medio fue de 14,2 g/dl, no se objetivaron diferencias significativas en el análisis por subgrupos.

Severidad Enfermedad (%)	Neumonía Leve 12 (29)	Neumonía Grave 20 (49)	SDRA 9 (22)	Total 41	P (Neumonía VS Neumonía severa)	P (Neumonía Vs SDRA)	P (Neumonía Grave ia Vs SDRA)
Edad Media-Años(DE)	49,2 (13,4)	60 (14)	62 (7,9)	57,3 (13,7)	0,04	0,02	0,981
Mujeres- no. (%)	5 (41,7)	9 (45)	2 (22,2)	16 (39)	0,85	0,35	0,24
Media body mass index - kg/m ² (±SD)	28,2 (6,4)	32,9 (7,5)	28,11 (4,3)	30,4 (6,9)	0,04	0,96	0,08
oxígeno- no. (%)	0	20 (100)	9 (100)	29 (71)	<0,001	<0,001	-
Hemoglobina g/dl (SD)	14,7(0,95)	14,1(1,50)	13,9 (1,50)	14,2 (1,38)	0,239	0,193	0,817
Síntomas- no. (%)	9 (75)	13 (65)	7 (77)	29(70)	0,555	0,882	0,491
Disnea - no. (%)	5 (41,7)	12 (60)	6 (66,6)	23 (56,1)	0,314	0,256	0,732
Astenia - no. (%)	7 (58,3)	9 (45)	5 (55,6)	21 (51,2)	0,552	0,899	0,686
Enfermedad pulmonar- no. (%)	1 (9)	2 (10)	2 (22,2)	5 (12,2)	0,876	0,368	0,368
Obesidad - no. (%)	4 (33,3)	13 (65)	4 (44,4)	21 (51,2)	0,082	0,604	0,298
Hipertensión - no. (%)	3(25)	13 (65)	4 (44,4)	20 (48,8)	0,025	0,35	0,298
Diabetes mellitus, type 2 - no. (%)	2 (16,7)	7 (35)	5 (55,6)	14 (34,1)	0,264	0,061	0,298
Cardiopatía isquémica- no. (%)	0	1 (5)	1 (11,1)	2 (4,9)	0,431	0,237	0,548
Dislipemia- no. (%)	3(25)	8 (40)	4 (44,4)	15 (36,6)	0,387	0,350	0,822

Tabla 4.1 Características Demográficas, Clínicas, Síntomas y análisis por subgrupos “ Gravedad de Enfermedad”

4.4 PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

El 70% de los pacientes persistía con síntomas al momento del estudio; los principales síntomas durante el seguimiento fueron disnea (56,1%) y astenia/fatiga (51,2%) seguidos por pérdida del gusto (24,4%), dolor articular (22%), pérdida del olfato (17,1%), tos (14,6%), cefalea (19,5%), dolor muscular (12,2%), tos productiva (4,9%) y neuropatía (2,4%).(Tabla 4.5).

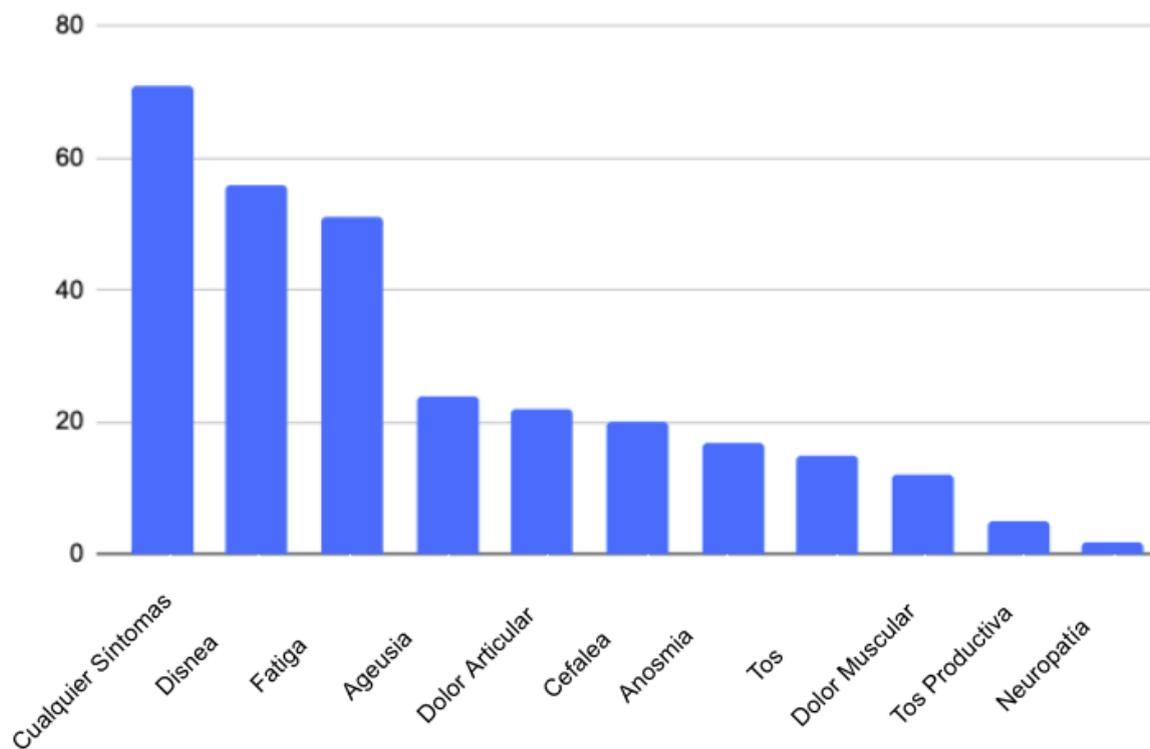


Fig 4.5: Histograma de prevalencia de Síntomas a los 6 meses de Seguimiento

No se observó diferencia significativa de la prevalencia de síntomas en el análisis por subgrupo de gravedad de la enfermedad ni en el análisis por subgrupo por alteración de la capacidad cardiopulmonar.

4.5 PRUEBAS RADIOLÓGICAS

Como comentado en la sección de métodos, la radiografía de tórax o Tomografía Computarizada (TC) se realizaron según indicación clínica del neumólogo que realizó la visita de seguimiento. Durante la misma visita neumológica se realizó una ecografía pulmonar a todos los pacientes.

Veinte pacientes (48,8%) realizaron seguimiento con tomografía computarizada, 21 pacientes (51,2%) realizaron seguimiento con radiografía de tórax. El 48,8% de pacientes presentaron secuelas radiológicas leves durante el seguimiento aunque 2 pacientes sin enfermedad pulmonar previamente conocida persistieron con fibrosis pulmonar extensa. Como se puede observar en la tabla 4.2, no todos los pacientes con alteraciones de las pruebas funcionales respiratorias presentaron alteraciones radiológicas: un 36% mostró pruebas radiológicas normales.

Durante la visita neumológica a cada paciente se le realizó una ecografía pulmonar. Finalmente se pudo recoger los resultados de 35 pacientes (85% del total de los pacientes). De estos, 20 pacientes (57,1%) presentaron alteraciones en la ecografía pulmonar siendo los hallazgos principales: presencia de líneas B (57,1%), consolidaciones (11,7%), presencia de engrosamiento pleural (5,7%) y la presencia de fragmentación pleural (14,3%).

Ningún paciente presentó derrame pleural en el seguimiento a 6 meses. Se intentó valorar la sensibilidad y especificidad de la ecografía pulmonar comparándola con la presencia o ausencia de alteraciones radiológicas en la Radiografía de tórax o el TC. La presencia de más de 3 líneas B en cualquier zona pulmonar (Score 1) presentó

una sensibilidad del 79% y una especificidad del 69% para identificar alteraciones radiológicas con un área bajo la curva de 0,738. El Score Pulmonar presentó una área bajo la curva de 0,781 con una sensibilidad de 68,42% y una especificidad del 81,4% utilizando un punto de corte de 3 (Fig 4.6). La especificidad aumenta al 94% si tomamos una puntuación de score pulmonar de 5 como punto de corte a expensas de un marcado descenso de sensibilidad (42,11%).

ROC Curves

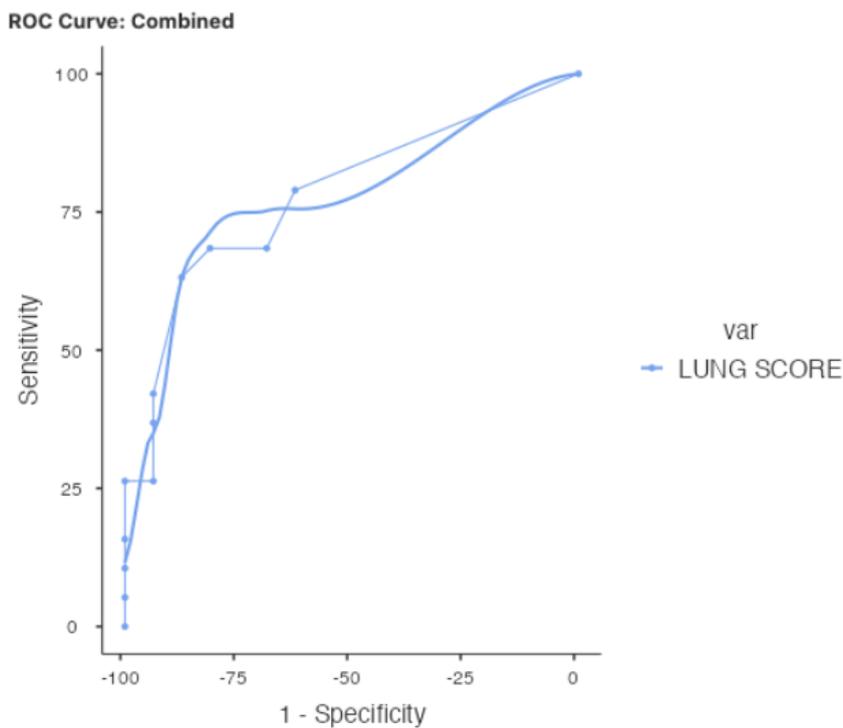


Fig 4.6 Curva ROC para el Score Pulmonar como predictor de secuelas pulmonares radiológicas post SARS-CoV2 utilizando un punto de corte de 3.

4.6 PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS ESTÁTICAS

Todos los pacientes realizaron una espirometría con difusión, aunque en 4 de los 41 no se obtuvieron unos valores de las PFR fiables para valoración de DLCO y CPT. Catorce pacientes (34%) presentaron pruebas respiratorias anormales (Tabla 4.2): 5 pacientes (13,5%) en el grupo neumonía grave y 4 pacientes (10,8%) en el grupo SDRA. El 78,5% de estos pacientes persistió con disnea durante el seguimiento.

Cinco pacientes (12%) presentaron un patrón restrictivo sin alteración de DLCO, 2 pacientes (5%) presentaron patrón obstructivo (1 paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica previa y 1 paciente fumador activo), 1 paciente presentó volumen residual > 120% del predicho sugestivo de atrapamiento aéreo. Se detectó DLCO anormal en 6 pacientes (15%), 4 pacientes con patrón restrictivo y CPT reducida y 2 pacientes sin alteraciones de las PFR excepto una CPT en el límite inferior de la normalidad. (Tabla 4.2).

El grupo de Neumonía Grave y el Grupo SDRA presentaron un valor de DLCO significativamente menor respecto al grupo de Neumonía (6,85 Vs. 7,72 Vs. 9,35 mmol/min*kPa; p 0,04, p 0,033). (Tabla 4.3).

Todas las alteraciones de las pruebas funcionales respiratorias fueron leves excepto en 2 casos.

Número caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Severidad Enfermedad	C	B	A	B	A	A	B	C	C	B	B	C	C	C
Sexo	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	M	M	M	H
Disnea	SI	SI	SI	No	SI	SI	No	SI						
BMI	31	36	35	27	25	25	30	29	37	35	31	30	19	29
Hb (gr/DL)	14.9	16.0	14.3	14.0	13.5	10.4	16.1	16.9	15.7	16.1	14.0	14.9	13.6	14.7
Fumador	no	si	no	si	no	no	no	no						
FVCa (L)	2.05	2.12	3.34	3.33	3.40	4.05	2.77	6.40	3.04	3.58	2.88	2.64	3.64	4.26
FVC (%)	53	68	77	97	86	89	79	129	79	95	84	83	100	101
FEV1a (L)	1.88	1.34	2.83	2.82	2.71	3.03	1.88	4.43	2.89	2.80	2.78	2.38	2.92	2.95
FEV1 (%)	64	56	85	108	90	86	72	113	93	99	100	89	100	92
FEV1/FVC	0.92	0.63	0.85	0.85	0.80	0.75	0.68	0.69	0.95	0.78	0.97	0.90	0.80	0.69
DLCO (%)	-	103	64	83	36	73	68	94	90	85	71	74	100	91
CPT(%)	-	74	71	77	64	81	64	86	71	76	88	78	96	96
VR (%)	-	83	71	65	42	65	55	53	58	67	71	137	125	100
VO2 (%)	46	58	64	68	69	70	76	83	85	86	87	73	78	99
Hallazgos Radiológicos	NSIP	DP	ILD	ILD	CPFE	ND	Lob-RUL	ND	ND	ILD-B	ND	ND	AT	EMP
Alteración PFR	2	2	2+3	2	2+3	3	2+3	1	2	2	3	2+3+4	4	1

Tabla 4.2: Pacientes con alteraciones de las pruebas funcionales estáticas

A=SDRA; B=Neumonía grave ; C=Neumonía Leve 1= Obstrucción 2= Restricción 3= Alteración DLCO 4= Atrapamiento

NSIP: Patrón de enfermedad intersticial no específica, DP: Parálisis Diafragmática, ND: Normal, ILD: Patrón de fibrosis intersticial pulmonar (Fibrosis parcheada), CPFE: Patrón mixto de Fibrosis pulmonar y enfisema , Lob-RUL: Lobectomía superior ILD.B: Patrón de patología pulmonar intersticial y bronquiolitis, AT: Atrapamiento aéreo, EMP=enfisema , BMI=Índice de Masa Corporal.

PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS	Neumonía Leve 12 (29)	Neumonía Grave 20 (49)	SDRA 9 (22)	Total 41	P (Neumonía VS Neumonía severa)	P (Neumonía Vs SDRA)	P (Neumonía Grave ia Vs SDRA)
FVC <80% del predicho– no. (%)	2 (16,7)	4 (20)	2 (22,2)	8 (19,5)	0,815	0,748	0,891
FEV1 < 80% del predicho– no. (%)	0	1 (5)	1 (11,1)	2 (4,9)	0,419	0,237	0,575
FEV1:FVC <70 – no. (%)	0	3 (15)	1 (11,1)	4 (9,8)	0,159	0,237	0,779
TLC <80% del predicho – no. (%)	2 (18,1)	4 (20)	2 (33,3)	8 (19,5)	0,902	0,482	0,497
DLCO (mmol/min*kPa) – media (± SD)	9,35 (2,05)	7,72 (2,07)	6,85 (2,18)	8,06 (2,21)	0,04	0,033	0,378
DLCO <80% del predicho(%)	1 (9)	2 (10)	3 (50)	6 (14,6)	0,935	0,057	0,029
TLC y/o DLCO <80% no. (%)	2(18,1)	5(25)	3(50)	10(27)	0,664	0,169	0,245

Tabla 4.3: Resultados principales de las pruebas funcionales estáticas desglosadas por subgrupos de severidad de la enfermedad y de la población total.

4.7 PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS DINÁMICAS (PRUEBA DE ESFUERZO CON CONSUMO DE OXÍGENO)

El 46% de los pacientes presentó una reducción de su capacidad cardiopulmonar, definiendo esta como pico de VO₂ por debajo del 80% del predicho.

En la mayoría de los casos el deterioro de la capacidad cardiopulmonar fue leve con un valor medio del VO₂ pico predicho en el subgrupo de pacientes con deterioro de la capacidad cardiopulmonar del 68,4%±0,067, únicamente 2 pacientes presentaron deterioro moderado de la capacidad cardiopulmonar y 1 paciente presentó deterioro severo. (Tabla 4.4;4.5).

El 36,5% del total de los pacientes presentó datos de ineficiencia respiratoria con VCO₂slope > 30, aunque no se evidenciaron datos sugestivos de secuelas cardíacas o pulmonares, presentando una respuesta ventilatoria anormal al ejercicio sin desaturación significativa o aumento patológico del espacio muerto (Vd/Vt).

El pulso de oxígeno medio global fue normal en el global de la población estudiada (101± 37 %). Un subgrupo de 9 pacientes presentó pulso de oxígeno reducido, 3 pacientes de este subgrupo presentaron disfunción del ventrículo derecho, ninguno presentó disfunción del VI durante la ecocardiografía de ejercicio.

Hubo una tendencia del grupo SDRA en comparación con el grupo de neumonía leve a presentar un valor menor de PETCO₂ al VT1 (36,22 Vs. 38,7, p 0,083) y un VE/VCO₂ al VT1 significativamente mayor (32,9 Vs. 28 ; p 0,028) así como una prevalencia mayor de pacientes con alteración de Vd/Vt durante el ejercicio (>20%).

La reserva respiratoria fue baja (<20%) en 10 pacientes (24,4%), se detectó desaturación de oxígeno significativa con el ejercicio solo en 3 pacientes (7%). Un paciente con fibrosis pulmonar combinada y enfisema presentó datos de shunt intracardíaco durante el ejercicio (Figura 4.7).

Ningún paciente del grupo de neumonía leve presentó un aumento significativo de Vd/Vt con el ejercicio.

Veintidós pacientes (54%) presentaron una capacidad cardiopulmonar normal (pico de VO₂ superior al 80% del predicho), de los cuales el 50% persistía con disnea durante el seguimiento, si bien 5 (22,7%) mostraron pruebas de función pulmonar

estática anormal. No se detectaron datos de hipertensión pulmonar en reposo en este subgrupo aunque 12 pacientes presentaron datos de ineficiencia ventilatoria: 6 pacientes (54,5%) presentaron una pendiente de VCO₂ anormal y 6 pacientes presentaron PETCO₂ y VE/VCO₂ al VT1 alterados pero sin alteración significativa de Vd/Vt. De estos pacientes descritos 11 (92%) pacientes tenían sobrepeso.

Prueba de consumo de oxígeno	Neumonía Leve 12 (29)	Neumonía Grave 20 (49)	SDRA 9 (22)	Total 41	P (Neumonía VS Neumonía severa)	P (Neumonía Vs SDRA)	P (Neumonía Grave ia Vs SDRA)
VO ₂ Pico %predicho -media (± SD)	0,86 (0,19)	0,82 (0,15)	0,73 (0,15)	0,81 (0,16)	0,18	0,54	0,511
Peak VO ₂ <80 %pred – no. (%)	6 (50)	8 (40)	5 (55,6)	19 (46,3)	0,58	0,80	0,44
Reserva Respiratoria < 20% del predicho – no. (%)	3 (25)	4 (20)	3 (33,3)	10 (24,4)	0,74	0,676	0,438
VO ₂ /HR % predicho media (± SD)	100 (20,9)	102 (33,1)	102 (60,9)	101 (37,2)	0,857	0,413	0,409
PetCO ₂ @AT-media (± SD)	38,7 (2,2)	35,8 (4,8)	36,22 (3,9)	36,7 (4,14)	0,11	0,083	0,945
VE/VCO ₂ @AT media (± SD)	28 (2,3)	30,8 (5,8)	32,9 (5,9)	29,4 (6,5)	0,308	0,028	0,212
VE/VCO ₂ @AT >35 – no. (%)	0	3 (15)	2 (22,2)	5 (12,2)	0,159	0,086	0,634
Vd/Vt pico ejercicio – media (± SD)	12,4 (3,6)	13,6 (3,4)	18 (5,8)	14,2 (4,5)	0,381	0,014	0,015
Vd/Vt >20% – no. (%)	0	1 (5)	3 (33,3)	4 (9,8)	0,431	0,031	0,041
VCO ₂ slope-media (± SD)	27,8 (5)	30,5 (7,5)	29,11 (5,8)	29,4 (6,4)	0,251	0,605	0,817
VCO ₂ slope>30 – no. (%)	2 (16,7)	10 (50)	3 (33,3)	15 (36,5)	0,059	0,375	0,404

Tabla 4.4: Características ergoespirométricas de los pacientes de la población total y por subgrupos de gravedad de la enfermedad aguda. (Continúa)

Prueba de consumo de oxígeno	Neumonía Leve 12 (29)	Neumonía Grave 20 (49)	SDRA 9 (22)	Total 41	P (Neumonía VS Neumonía severa)	P (Neumonía Vs SDRA)	P (Neumonía Grave ia Vs SDRA)
RER-media (± SD)	1,16 (0,05)	1,13 (0,09)	1,17 (0,06)	1,15 (0,07)	0,296	0,724	0,250
HRR latidos-media (± SD)	20,17 (14,16)	24 (16)	17 (16)	21 (15)	0,545	0,651	0,347
SaO2 reposo%-media (± SD)	99,5 (0,7)	99 (1)	99 (1)	99 (1)	0,87	0,30	0,394
SaO2 pico %-media (± SD)	99 (1,12)	99 (2)	96 (4)	98 (2)	0,98	0,041	0,012
METS- media (± SD)	6,48 (1,9)	4,85 (1,5)	5 (1,3)	5,4 (1,7)	0,015	0,066	0,750
Work % predicted media(± SD)	95,2 (27)	91,6 (27)	78,1 (20)	89,7 (26)	0,728	0,126	0,198
FC Reposo media lpm(± SD)	81,8 (16,4)	83,9 (10,07)	82,9 (23,6)	82,9 (15,3)	0,585	0,887	0,322
FC Pico Ejercicio media LPM (± SD)	151,2(22,4)	136,2 (20,8)	136,6 (12,7)	141 (20,7)	0,066	0,114	0,939
TA diastólica basal media mmhg(± SD)	79,4(14,4)	79,9(16,1)	82,3(10,9)	80,3(14,3)	0,932	0,618	0,685
TA sistólica basal media mmhg(± SD)	122,1(10,8)	130,8(19,9)	120,1(12,5)	126(16,6)	0,171	0,702	0,149
TA diastólica picol media mmhg(± SD)	84,6(22,8)	92,7(21,2)	94,1(19,8)	94(21,2)	0,316	0,329	0,867
TA sistólica pico media mmhg(± SD)	180,1(23,4)	180,1(29,9)	190,8(33,4)	182(28,6)	0,999	0,398	0,398

Tabla 4.4 (Continuación): Características ergoespirométricas de los pacientes de la población total y por subgrupos de gravedad de la enfermedad aguda.

En el subgrupo con capacidad cardiopulmonar reducida (VO_2 pico < 80% del predicho), hubo una tendencia de deterioro de la función pulmonar (p 0,097), con una reducción de $DLCO < 80\%$ (26,3% Vs 4,5%; p 0,063) y de la $CPT < 80\%$ (31,6% Vs 9,1%; p 0,092). También se observó una reducción significativa del % de trabajo previsto ($76 \pm 19\%$ Vs $102 \pm 26\%$; $p < 0,001$).

Al comparar pacientes con VO_2 pico > 80 % previsto y pacientes con $VO_2 < 80\%$, no encontramos una diferencia en la prevalencia de síntomas (72 % frente a 68 %; p NS). (Tabla 4.5).

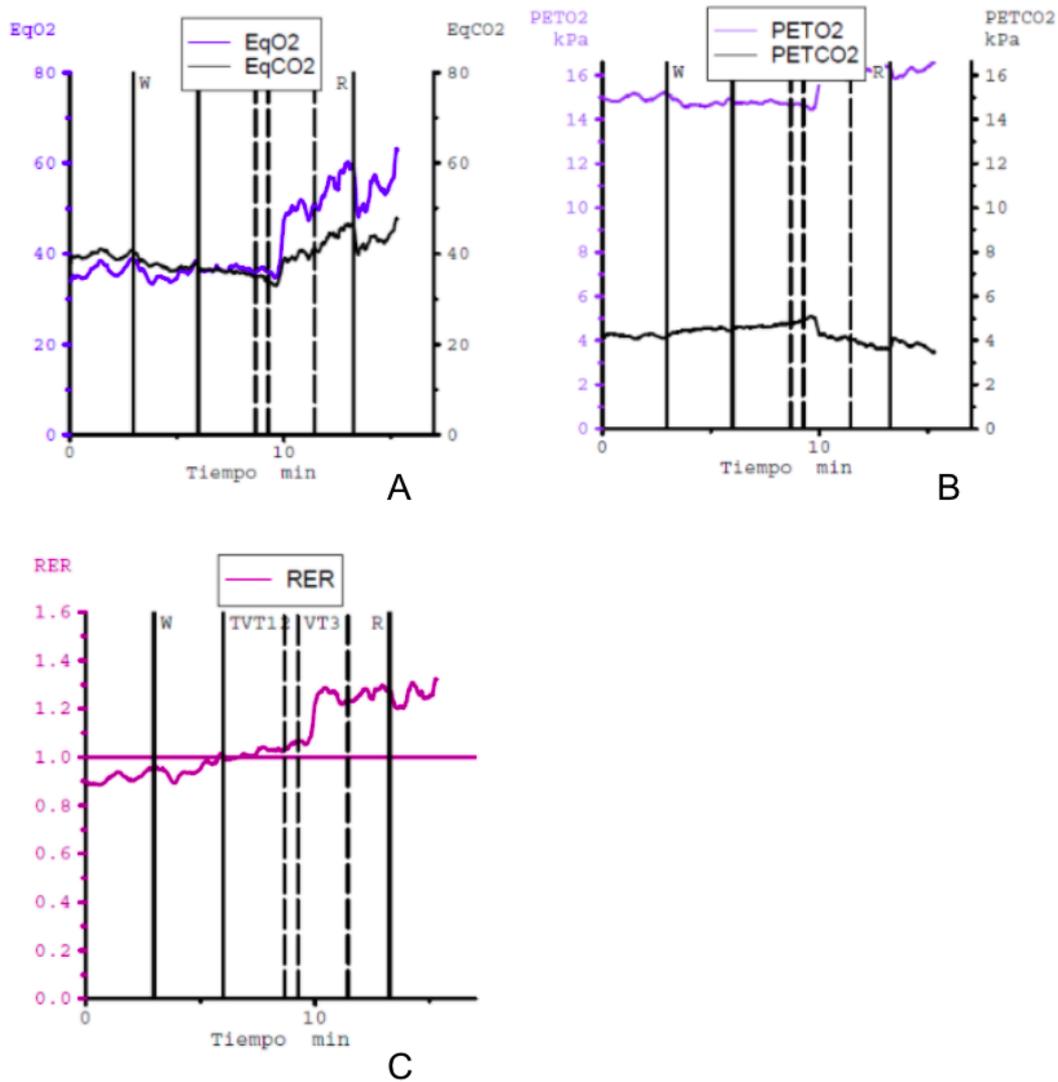


Fig 4.7: Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en un sobreviviente de SARS-CoV2 de 70 años con fibrosis pulmonar combinada y enfisema que manifiesta un shunt derecha-izquierda. Las evidencias típicas de un cortocircuito de derecha a izquierda son un aumento abrupto de VE/VO_2 más que VE/VCO_2 (Figura A), una disminución abrupta de $PetCO_2$ y aumentos simultáneos de $PetO_2$ (Figura B) y un aumento abrupto de RER (panel C) .. Spo_2 disminuye $<85\%$ (no se muestra).

	Pico VO2<80 %pred – n 19 (46%)	Pico VO2>80 %pred – n 22 (54%)	P
Gravedad Enfermedad			
Neumonía leve– no. (%)	6 (31,6)	6 (27,3)	0,763
Neumonía Grave– no. (%)	8 (42,1)	12 (54,5)	0,427
SDRA – no. (%)	5 (26,3)	4 (18,2)	0,530
EDAD Media– años (SD)	57,79 (13,8)	56,95 (13,9)	0,814
Sexo Femenino– no. (%)	6 (31,6)	10 (45,5)	0,364
BMI– kg/m2 (SD)	28,47 (5,0)	32,21 (7,8)	0,089
Obesidad – no. (%)	7 (36,8)	14 (63)	0,087
Fumadores– no. (%)	0	4 (18,2)	0,05
Hipertensión – no. (%)	10 (52,6)	10 (45,5)	0,647
EPOC– no. (%)	2 (10,5)	1 (4,5)	0,463
Diabetes mellitus, tipo 2 – no. (%)	7 (36,8)	7 (31,8)	0,735
Cardiopatía isquémica– no. (%)	0	2 (9,1)	0,178
Dislipidemia – no. (%)	6 (31,6)	9 (40,9)	0,536
TTO hospitalario			
Oxígeno – no. (%)	13(68,4)	16 (84,2)	0,763
Ventilación no invasiva– no. (%)	3 (15,8)	8 (36,4)	0,138
Ventilación invasiva– no. (%)	5 (26,3)	3 (13,6)	0,307

Tabla 4.5: Características demográficas, clínicas, espirométrica y ergo espirométricas de los pacientes con VO2 pico <80% Vs Pacientes con VO2 pico >80% (Continúa)

	Pico VO2<80 %pred – n 19 (46%)	Pico VO2>80 %pred – n 22 (54%)	P
Síntomas	13 (68)	16 (72)	0,763
Dyspnoea – no. (%)	12 (63,2)	11 (50)	0,397
Astenia – no. (%)	11 (57,9)	10 (45,5)	0,516
Tos– no. (%)	4 (21,1)	2 (9,1)	0,280
Tos Productiva – no. (%)	1 (5,3)	1 (4,5)	0,915
Anosmia – no. (%)	3 (15,8)	4 (18,2)	0,839
Ageusia – no. (%)	6 (31,6)	4 (18,2)	0,319
Cefalea– no. (%)	2 (10,5)	6 (27,3)	0,177
Artralgias – no. (%)	3 (15,8)	6 (27,3)	0,376
Mialgia – no. (%)	3 (15,8)	2 (9,1)	0,513
Neuropatía – no. (%)	1 (5,3)	0	0,276
Alteración función pulmonar– no. (%)	9 (47,3)	5 (22,7)	0,097
FVC <80% of predicted normal – no. (%)	5 (26,3)	3 (13,6)	0,307
FEV1 < 80% of predicted normal – no. (%)	2 (10,5)	0	0,109
FEV1:FVC <70% – no. (%)	2 (10,5)	2 (9,1)	0,877
CPT(L) – media (± SD)	5,065 (1,250)	5,515 (1,030)	0,238
CPT<80% of predicted normal – no. (%)	6 (31,6)	2 (9,1)	0,092
KCO <80% del predicho– no. (%)	1 (5,3)	0	0,298
DLCO (mmol/min*kPa) – media (± SD)	7,54 (2,42)	8,56 (1,93)	0,169
DLCO <80% del predicho – no. (%)	5 (26,3)	1 (4,5)	0,063
TLC e/o DLCO <80% no. (%)	7 (36,8)	3 (13,6)	0,114
Pico VO2 (%pred -mean (± SD)	68,5 (8,1)	91,4 (11)	<0,001
Reserva Respiratoria< 20% del predicho – no. (%)	3 (15,8)	7 (31,8)	0,233

Tabla 4.5 (continuación) : Características demográficas, clínicas, espirométrica y ergo espirométricas de los pacientes con VO2 pico <80% Vs Pacientes con VO2 pico >80% (Continúa)

	Pico VO2<80 %pred – n 19 (46%)	Pico VO2>80 %pred – n 22 (54%)	P
VE/VCO2 @VT1 >35	3 (15,8)	2 (9,1)	0,513
Vd/Vt >20% – no. (%)	2 (10,5)	2 (9,1)	0,877
VCO2 slope>30 – no. (%)	7 (36,8)	8 (36,4)	0,975
Work % predicho media(± SD)	76 (19)	102 (26)	<0,001
Work <80% – no. (%)	12 (63,2)	4 (18,2)	0,003
FC en reposo media(± SD)	82 (16)	83 (14)	0,896
FC al pico de ejercicio media (± SD)	141 (19)	140 (23)	0,931
Disfunción VD reposo no. (%)	3 (15,8)	0	0,053
Disfunción VD ejercicio no. (%)	2 (10,5)	0	0,119
SaO2 reposo%-media (± SD)	99,2 (0,78)	99,3 (1,21)	0,742
SaO2 pico%-media (± SD)	97,7 (3,26)	98,9 (1,32)	0,128
SaO2 <95% durante el ejercicio no. (%)	3 (15,8)	0	0,053
TA diastólica basal media(± SD)	73,2(15)	86,4(11)	0,002
TA sistólica basal media(± SD)	119,8(17)	131,2(14,6)	0,026
TA diastólica picol media(± SD)	83,9(25)	96,5(15,2)	0,178
TA sistólica pico media(± SD)	174,2(30)	189,5(25)	0,087

Tabla 4.5 (continuación) : Características demográficas, clínicas, espirométrica y ergo espirométricas de los pacientes con VO2 pico <80% Vs Pacientes con VO2 pico >80%.

4.7.1 TENSIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA

No se identificaron diferencias significativas de la tensión arterial basal y de la FC entre los subgrupos de gravedad de enfermedad (Tabla 4.4) . Hubo una diferencia significativa de los valores de tensión arterial diastólica y sistólica basales en el subgrupo con VO₂ predicho <80% ($p < 0,05$) sin objetivar diferencias significativas en los valores pico (Tabla 4.5).

4.8 Ecocardiografía de estrés

La ecocardiografía de estrés se ha realizado de manera simultánea a la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, realizando adquisiciones en reposo, en pico de esfuerzo y durante la recuperación. Las variables analizadas mediante ecocardiografía fueron según el protocolo establecido.

Se ha podido realizar el eco de ejercicio en todos los pacientes incluidos, las únicas variables que no se han podido recoger en todos los pacientes son las variables derivadas del Doppler continuo del flujo de la insuficiencia tricúspide.

No se detectaron arritmias sostenidas durante el ejercicio.

Ningún paciente presentó signos clínicos o ecocardiográficos de isquemia miocárdica. No hubo diferencia significativa entre los grupos de pacientes en función de la severidad de la neumonía en el gasto cardíaco en reposo y durante el pico de ejercicio

4.8.1 Dimensión y Función de Cavidades Izquierdas (Tabla 4.6)

Todos los pacientes presentaron fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal, con una FEVI media $66 \pm 5,6\%$. Los pacientes pertenecientes a los grupos de SDRA y neumonía grave presentaron una masa del VI mayor en comparación con el grupo de neumonía leve, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa (130g Vs 148g , $P 0,068$).

Ninguno de los pacientes presentó datos de alteración de la contractilidad global o segmentaria.

Los pacientes del grupo SDRA presentaron un volumen indexado de la aurícula izquierda (AI) significativamente más elevado ($28,7\text{ ml/m}^2$ frente a $19,5\text{ ml/m}^2$; $P 0,006$) en comparación con el grupo de neumonía leve, y un tiempo de desaceleración de la onda E más acortado, este último sin llegar a valores significativos ($190 \pm 62\text{ ms}$ VS $254 \pm 81\text{ms}$, $P 0,063$). El resto de los resultados están desglosados en la tabla 4.6.

4.8.2 Dimensión y Función de Cavidades Derechas (Tabla 4.6)

Los valores medios de las dimensiones RD1 ($33,5 \pm 4,9\text{ mm}$), RD2 ($25,4 \pm 5,83\text{ mm}$) y RD3 ($64,4 \pm 7,8\text{ mm}$) respectivamente las dimensiones basales, medio-ventriculares y longitudinales del VD, estuvieron dentro de los valores medios esperados.

Los pacientes del grupo de SDRA presentaron un valor significativamente mayor de las dimensiones lineales del diámetro medio del ventrículo derecho en comparación con el grupo de neumonía leve ($29,3 \pm 7,9\text{ mm}$ VS $23,4 \pm 3,5\text{ mm}$; $p 0,033$) y una tendencia a la disfunción ventricular derecha en reposo (2 pacientes $22,2\%$ Vs 0 pacientes, $p 0,08$). No hubo diferencias significativas de los valores de TAPSE basal en el análisis por subgrupo de gravedad de enfermedad.

Tres pacientes ($7,3\%$) presentaron función anormal del ventrículo derecho (VD) en reposo, con dilatación del VD.

Un paciente mostró disfunción VD basal y durante el ejercicio y otro paciente presentó disfunción VD de nueva aparición durante el ejercicio. Los tres pacientes que presentaron disfunción del ventrículo derecho en reposo presentaron capacidad aeróbica máxima anormal, prueba funcional respiratoria anormal, y los pacientes con disfunción del ventrículo derecho de nueva aparición con el ejercicio presentaron reducción moderada-severa de la capacidad cardiopulmonar.

La PAP en reposo se pudo estimar únicamente en 25 pacientes (60,9%) y su valor medio en la población total fue de $23,9 \pm 8,24$ mmHg, no se detectaron diferencias significativas en los subgrupos de gravedad de la enfermedad.

Solo 1 paciente presentó hipertensión pulmonar moderada en reposo con PAPs severamente elevada durante el ejercicio. Por otro lado, solo un paciente presentó un incremento patológico de la PAPs durante el ejercicio, partiendo de PAPs normales en reposo. Desafortunadamente, la estimación de la PAPs durante el ejercicio fue posible en solo 15 pacientes (36,6%), con un valor medio de la PAPs pico de $36,1 \pm 13,5$ mmHg, en el análisis estadístico de estos pacientes se objetivó un claro aumento de la PAPs pico en el subgrupo de pacientes que han padecido SDRA respecto a los pacientes con neumonía Grave (30 Vs 56 mmHg, p 0,015), también se objetivó una disminución significativa de la relación TAPSE/PAPs sugestiva de desacoplamiento ventricular con el ejercicio en el subgrupo de SDRA (1,27 Vs 0,56, p 0,018).

No se detectaron arritmias sostenidas durante el ejercicio.

Ningún paciente presentó signos clínicos o ecocardiográficos de isquemia miocárdica. No hubo diferencia significativa entre los grupos de pacientes en función de la severidad de la neumonía en el gasto cardíaco en reposo y durante el pico de ejercicio.

Severidad Enfermedad (%)	Neumonía Leve 12 (29)	Neumonía Grave 20 (49)	SDRA 9 (22)	Total 41	P (Neumonía VS Neumonía severa)	P (Neumonía Vs SDRA)	P (Neumonía Grave Vs SDRA)	P (Anova)
FEVI – Media (± SD)	65,2(4,9)	65,6 (6,3)	68,8 (4,8)	66,2 (5,65)	0,843	0,113	0,117	0,238
DTDVI mm– media (± SD)	46 (4,1)	47,1 (3,2)	46,6 (3,8)	46,7 (3,5)	0,403	0,754	0,691	0,729
DTSVI mm – media (± SD)	29,4 (3,3)	28,3 (4,4)	30,1 (3,8)	29 (3,9)	0,457	0,659	0,298	0,520
masa VI g – media (± SD)	130 (42)	154 (30)	158 (26)	148 (34)	0,078	0,101	0,722	0,195
Onda E cm/s – media (± SD)	63 (17)	67 (14)	76 (29)	68 (19)	0,498	0,225	0,494	0,522
Onda A cm/s– media (± SD)	68 (14)	79 (29)	75 (21)	75 (24)	0,208	0,365	0,744	0,323
E/A	0,96 (0,32)	0,99 (0,53)	0,97 (0,31)	0,98 (0,43)	0,526	0,989	0,725	0,988
E/e' – media (± SD)	6,21 (2,46)	7,68 (3,19)	8,50 (2,76)	7,43 (2,96)	0,182	0,059	0,390	0,147
onda E DT ms– media(± SD)	254 (81)	262 (105)	190 (62)	244 (93)	0,836	0,063	0,069	0,060
AD area cm2 – media (± SD)	12,5 (2,9)	13,3 (2,2)	14,2 (2,7)	13,3 (2,56)	0,385	0,198	0,372	0,433
AI volumeN-index ml/m2 – media (± SD)	19,5 (3)	21,4 (6,9)	28,7(11,8)	22,5 (8,09)	0,393	0,006	0,140	0,088
RV diámetro basal mm– media (± SD)	32,9(5,43)	33,5(3,91)	34,4(4,72)	33,5(4,5)	0,727	0,509	0,577	0,75
RV diámetro medio mm– media (± SD)	23,4 (3,50)	24,9 (5,24)	29,3 (7,97)	25,4 (5,8)	0,408	0,033	0,082	0,140
RV diámetro longitudinal mm– media (± SD)	62,3(6,98)	63,8(7,49)	68,4(8,66)	64,4 (7,8)	0,566	0,085	0,152	0,178

Tabla 4.6: Características ecocardiográficas basales y en el pico de ejercicio, datos de la cohorte total y análisis por subgrupos según la gravedad de la enfermedad (Continúa)

Severidad Enfermedad (%)	Neumonía Leve 12 (29)	Neumonía Grave 20 (49)	SDRA 9 (22)	Total 41	P (Neumonía VS Neumonía severa)	P (Neumonía Vs SDRA)	P (Neumonía Grave ia Vs SDRA)	P (Anova)
PAPS basal mmHg media (± SD)	25,6(6,08) N=7	21,9(6,15) N=12	25,9 (3,14) N=6	23,9 (8,2) N=25	0,222	0,95	0,385	0,524
PAPS pico mmHg media (± SD)	36,3(7,8) N=4	29,6(8,31) N=8	53 (18,7) N=3	36,1(13,5) N=15	0,215	0,15	0,015	0,023
TAPSE reposo mm-media (± SD)	21,8(3,5)	21,9 (3,7)	20,4 (5,0)	21,5 (3,97)	0,941	0,480	0,399	0,749
TAPSE pico mm- mean (± SD)	32,1 (3,9)	32,1 (5,2)	28,1 (8,5)	31,2(5,9)	0,970	0,172	0,127	0,434
TAPSE/Paps reposo mm-media (± SD)	0,96(0,45) N=7	1,16(0,64) N=12	1(0,53) N=6	1,07(0,55) N=25	0,299	0,88	0,61	0,735
TAPSE/Paps pico mm-mean (± SD)	0,94(0,22)N=4	1,27(0,38) N=8	0,56 (0,35) N=3	1,04(0,42) N=15	0,153	0,08	0,018	0,024
Onda S' cm/s - media (± SD)	14 (3,4)	13 (2,5)	12,1 (2,6)	13,1(2,84)	0,533	0,182	0,381	0,384
Disfunción basal VD no. (%)	0 (0)	1 (5)	2 (22,2)	3 (7,3)	0,451	0,08	0,122	-
Disfunción VD Ejer no. (%)	0	1 (5)	1 (11,1)	2 (4,9)	0,413	0,163	0,420	-
HTP reposo -no. (%)	0	0	1 (11,1)	1 (4)	-	0,146	0,063	-
GC reposo l/min- media (± SD)	5,52 (2,29)	5,86 (1,49)	5,43 (1,26)	5,67 (1,69)	0,255	0,464	0,463	0,719
GC Pico l/min- mean (± SD)	12,0 (3,69)	11,6 (3,56)	9,7 (3,09)	11,3 (3,53)	0,730	0,141	0,184	0,262

Tabla 4.6 (Continuación): Características ecocardiográficas basales y en el pico de ejercicio, datos de la cohorte total y análisis por subgrupos según la gravedad de la enfermedad.

4.9 CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA SF-12

Todos los pacientes incluidos en el estudio realizaron el cuestionario SF-12 el mismo día de la realización de la ecocardiografía de estrés y de las pruebas respiratorias funcionales.

Después de haber obtenido la puntuación sumario física (PCS) y mental (MCS) se realizó el análisis estadístico para identificar correlaciones con las características de los pacientes a estudio así como con los resultados de las pruebas funcionales respiratorias estáticas y dinámicas y de la ecocardiografía de estrés.

Se utilizó el análisis con curva ROC para determinar el área bajo la curva (AUC) para la puntuación sumario física (PCS) y mental (MCS) SF-12, evaluando la sensibilidad y la especificidad de estas para identificar las alteraciones de PFR y el porcentaje de consumo máximo de oxígeno previsto (%pVO₂) <80%.

	PFR Normales – n 27 (65.9%)	PFR alteradas – n 14 (34.1%)	P
Neumonía Leve– no. (%)	9(33.3)	3 (21.4)	0,427
Neumonía Grave– no. (%)	14 (51.9)	6(42.9)	0,585
SDRA – no. (%)	4(14.8)	5 (35.7)	125
Edad media– años (±SD)	55.0(13.7)	61.7(13.1)	0,144
Sexo Femenino – no. (%)	13(48.1)	3(21.4)	0,096
BMI– kg/m2 (SD)*	30.7(7.7)	29.9 (4.9)	0,716
Obesidad – no. (%)	13 (48.1)	8 (57.1)	0,585
Hipertensión– no. (%)	12(44.4)	8(57.1)	0,440
Enfermedad pulmonar previa– no. (%)	0	5 (35.7)	<0.001
Diabetes mellitus, tipo 2 – no. (%)	6(22.2)	8(57.1)	0,025
Cardiomiopatía isquémica– no. (%)	2(8)	0	0,22
Dislipidemia – no. (%)	9(33.3)	6(42.9)	0,548
Síntomas – no. (%)	16 (59.3)	13(92.9)	0,025
Disnea – no. (%)	11(40.7)	12(85.7)	0,004
Astenia – no. (%)	13(50)	8 (57.1)	491

Tabla 4.7 :Características clínicas, características de las pruebas de función pulmonar estáticas y dinámicas de los pacientes con COVID-19 a los 6 meses de seguimiento. Comparación entre grupos con Prueba de Función Pulmonar (PFR) Normal o alterada.(Continúa)

	PFR Normales – n 27 (65.9%)	PFR alteradas – n 14 (34.1%)	P
SF-12 MCS media(±SD)	46.5(11.5)	49.4(11.4)	0,452
SF-12 PCS media (±SD)	45.9(8.9)	32.7(7.3)	<0.001
CPT <80% of predicted normal – no. (%)	0	8(57.1)	<0.001
DLCO <80% of predicted normal – no. (%)	0	6(42.9)	0,002
FVC <80% of predicted normal – no. (%)	3(11.1)	5(35.7)	0,059
FEV1 < 80% of predicted normal – no. (%)	0	3(21.4)	0,012
FEV1/FVC <70% – no. (%)	0	4(28.6)	0,003
RER-mean (± SD)	1.16(0.05)	1.11(0.09)	0,023
Pico VO2%pred -mean (± SD)	0.84(0.16)	0.74(0.13)	0,054
Reserva respiratoria< 20% predicho – no. (%)	5(18.5)	5(35.7)	0,224
Vd/Vt pico ejercicio>20% – no. (%)	1(3.7)	3(21.4)	0,152
VCO2 slope>30 – no. (%)	9(33.3)	6(42.9)	0,548
Trabajo % predicho media(± SD)	97.8(26.4)	74.0(17.2)	0,030
Trabajo <80 % – no. (%)	8(29.6)	8(57.1)	0,087
SaO2 <95% con el ejercicio no. (%)	0	3(21.4)	0,012

Tabla 4.7 (Continuación):Características clínicas, características de las pruebas de función pulmonar estáticas y dinámicas de los pacientes con COVID-19 a los 6 meses de seguimiento. Comparación entre grupos con Prueba de Función Pulmonar (PFR) Normal o alterada. SDRA =Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo; CVF= Capacidad Vital Forzada; FEV1=Volumen Espiratorio Forzado en un Segundo; CPT=Capacidad Pulmonar Total; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono. VO2 pico: consumo máximo de oxígeno; RER=Relación de intercambio de gases respiratorios;SaO2= Saturación de oxígeno.

Tanto la puntuación sumario física (PCS) como la mental (MCS) del SF-12 resultaron reducidas en los supervivientes del SARS-CoV-2 (PCS $41,4 \pm 10,4$; MCS $47,5 \pm 11,5$). Se encontró una fuerte correlación entre puntuación sumario física y las alteraciones de las pruebas funcionales respiratorias. ($R=0,650$ $p<0,001$). La puntuación sumario física del SF-12 se redujo significativamente en los pacientes con pruebas funcionales respiratorias (PFR) alteradas en comparación con los pacientes con PFR normales (PCS $32,7$ frente a $45,9$; $p < 0,001$), no se encontraron diferencias significativas de la puntuación sumario mental (MCS) entre los grupos con PFR normal y alterada (MCS $46,5$ frente a $49,4$; p NS) (Fig 4.8; tabla 4.7). Los pacientes con PFR estáticas alteradas presentaron mayor prevalencia de síntomas ($92,9$ vs $59,3\%$; p $0,025$) especialmente disnea ($85,7$ vs $40,7\%$; p $0,004$) y una reducción no significativa del %VO₂ predicho (74 vs 84% ; p $0,054$). (Tabla 4.7)

La puntuación sumario física del SF-12 obtuvo la mejor sensibilidad y especificidad para identificar alteraciones de la PFR estática (AUC $0,862$, Sensibilidad $85,7\%$, Especificidad $81,5\%$, Punto de corte $37,61$) (Fig. 4.8). La disnea obtuvo una buena sensibilidad con una menor especificidad para detectar alteraciones de la PFT (AUC $0,725$, Sensibilidad $85,71\%$, Especificidad $59,26\%$) (fig. 4.8).

Comparando el grupo de pacientes con consumo máximo de oxígeno predicho normal (%pVO₂ $> 80\%$) vs. reducido (%pVO₂ $< 80\%$), no se objetivaron diferencias significativas en la puntuación sumario física del SF-12 ($40,5$ vs. $42,2$; p $0,617$), ni de la puntuación sumario mental ($48,4$ vs $46,6$; p $0,622$), disnea (50% vs $63,1\%$; p $0,397$) o cualquier síntoma ($72,7\%$ vs 68% ; p $0,763$).

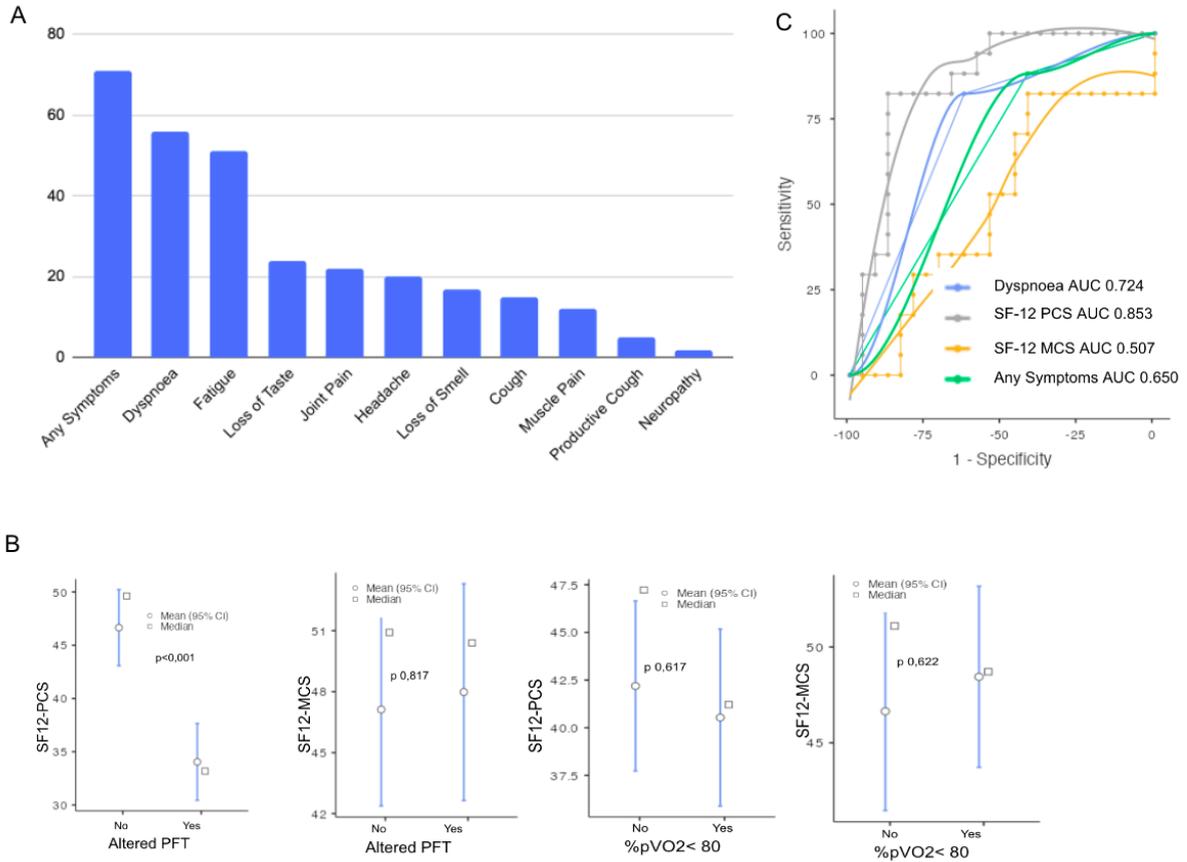


Fig 4.8 : A. Proporción (%) de Síntomas persistentes a los 6 meses de seguimiento. B. Valores medios (círculo, índice de confianza del 95 %), mediana (recuadro) de SF12 PCS y SF12 MCS, comparación entre pacientes con PFR normal o alteradas (izquierda), Comparación entre pacientes con consumo de oxígeno máximo previsto normal o alterado (%pVO2) <80 (derecha). C. Curva ROC y área bajo la curva (AUC) para SF12-PCS, SF-12 MCS, disnea y presencia de cualquier síntoma.

5.DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral intenta describir de forma detallada una cohorte de sobrevivientes de SARS-CoV2 después de haber estado hospitalizados. Se trata de datos obtenidos tras un seguimiento de 6 meses, con un estudio exhaustivo y sistemático de las secuelas pulmonares y cardíacas, incluyendo pruebas funcionales estáticas y dinámicas y ecocardiografía de ejercicio (Fig 5.1). La mayoría de los sobrevivientes de la infección por SARS-CoV2 presentan síntomas persistentes durante el seguimiento debido a la afección de múltiples órganos y sistemas (12,13,57,58). Como se ha profundizado en la introducción de esta tesis, prácticamente todas las organizaciones mundiales han ido realizando una definición de las secuelas post SARS-CoV2 (12,13), aunque debido a la ausencia de criterios diagnósticos definidos se sugiere referirse a las secuelas como *condiciones post SARS-CoV2*, tal y como propone el CDC (Centro para el Control y prevención de enfermedades) de Estados Unidos.

Con los resultados de nuestro estudio podemos confirmar que la persistencia de los síntomas no siempre es secundaria a daño de órgano directo y, aunque se pueden sospechar otras causas no objetivadas, en la actualidad pensamos que es más correcto hablar de *condiciones post SARS-CoV2*. En línea con los objetivos principales del estudio hemos objetivado que el 46% de los pacientes con SARS-CoV2 presenta un deterioro de la capacidad cardiopulmonar, no relacionándose este directamente ni con los síntomas ni con la afectación orgánica. Desde el punto de vista demográfico el 39% de los pacientes incluidos fueron mujeres, la edad media de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de 57,3 años. En cuanto a las comorbilidades, como ya descrito en estudios observacionales (116), hubo una prevalencia muy alta de pacientes obesos (51%), con un índice de masa corporal medio de 30,4 Kg/m², aunque el peso fue valorado en el momento de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y los pacientes que habían ingresado con

infección grave por SARS-CoV2 y SDRA podrían haber presentado valores más bajos de índice de masa corporal debido a la caquexia post terapia intensiva.

En cuanto a la patología pulmonar previa, el 12% de los pacientes presentaba enfermedad pulmonar previamente conocida y solo el 10% de los pacientes era fumador activo.

El rol del consumo de tabaco y la infección aguda por SARS-CoV2 sigue siendo controvertido, es llamativo el porcentaje relativamente reducido de fumadores activos en nuestra serie, aunque refleja la prevalencia descrita en otras series Española (117), Navas Alcantara et al. describieron una prevalencia del 5% de fumadores activos en una serie de más de 14000 pacientes españoles que ingresaron con una infección aguda por SARS-CoV2, en esta población los fumadores presentaron una peor evolución clínica pero la prevalencia de fumadores activos que ingresaron por infección aguda grave por SARS-CoV2 fue menor de la de la población general (117,118).

Asimismo en nuestra serie, el 49% de pacientes era hipertenso, el 34% diabético, el 37% dislipémico y el 5% de los pacientes presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica (en los criterios de exclusión se habían descartado los pacientes con disfunción ventricular previamente conocida y valvulopatía mayor de moderada). Los porcentajes de comorbilidades, sobretodo la prevalencia de diabete, dislipemia e hipertensión arterial, fue más alta de la descrita en otros estudios españoles (26) e internacionales (27) y se podría justificar en parte por la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en la población canaria (119).

Este estudio aporta numerosos datos de interés: el 54% de los pacientes presentaba una capacidad cardiopulmonar normal, todos presentaron función ventricular izquierda preservada, no hemos objetivados eventos arrítmicos durante el ejercicio y ningún paciente ha presentado datos de hipertensión pulmonar severa en reposo. El 70% de los pacientes persistía con síntomas a los 6 meses de seguimiento, principalmente disnea (56%), sin diferencia en la prevalencia de los síntomas entre el subgrupo con $VO_2 < 80\%$ respecto al subgrupo con $VO_2 > 80\%$ (68% Vs 72%; p 0,763). Únicamente en el subgrupo de pacientes con claras secuelas pulmonares, que representa una minoría, persisten hallazgos evolutivos de neumonía organizada,

patrón pulmonar restrictivo y alteración significativa de la DLCO, así como alteraciones de la función ventricular derecha en probable relación a un aumento de las resistencias pulmonares. En el resto de pacientes encontramos alteraciones discretas de la DLCO que son clara secuela de la afectación pulmonar pero no llegan a justificar el deterioro de clase funcional o los síntomas. En una buena parte de los pacientes que persisten sintomáticos hemos objetivado datos de ineficiencia ventilatoria sin una clara afectación pulmonar que la justifique, lo que puede sugerir un mecanismo periférico que justifique la hiperventilación.(Fig 4.2)

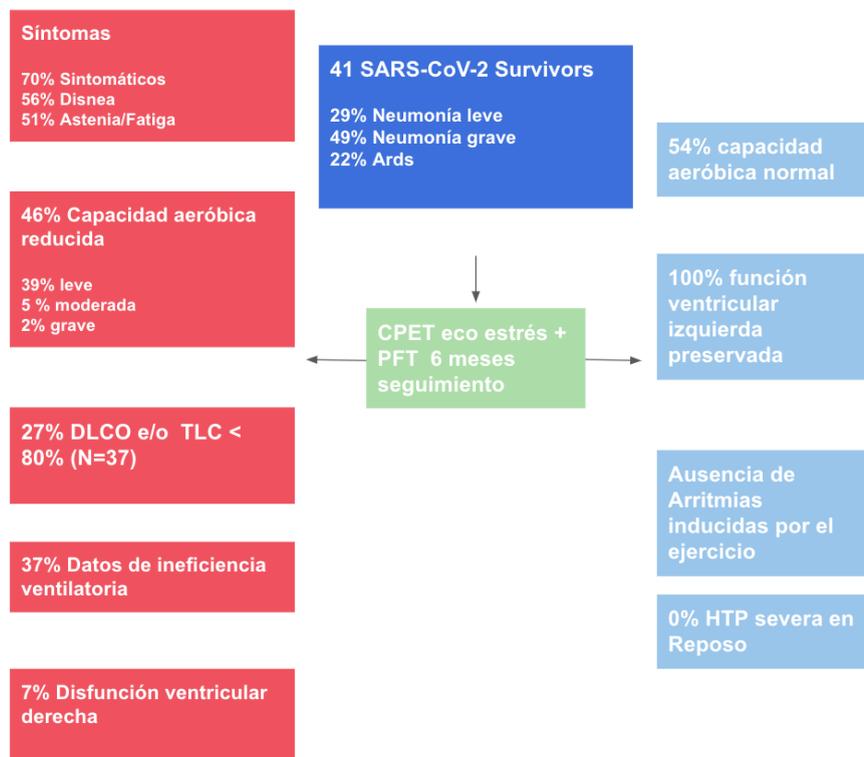


Fig 5.1: Resumen de los resultados principales del estudio. En Rojo Porcentaje de las pruebas alteradas.

Pruebas Radiológicas

Todos los pacientes realizaron un seguimiento radiológico con distintas técnicas de imagen según la evolución clínica de cada paciente: 20 pacientes (48,8%) con tomografía computarizada, 21 pacientes (51,2%) con radiografía de tórax. El 48,8% de pacientes presentaron secuelas radiológicas leves durante el seguimiento aunque 2 pacientes sin enfermedad pulmonar previamente conocida persistieron con datos sugestivos de fibrosis pulmonar extensa, estos hallazgos fueron similares a otras series que describieron la presencia de cualquier alteraciones radiológica en el seguimiento a 6 meses (27) y a los hallazgos de grandes metanálisis (120). No todos los pacientes con alteraciones de las pruebas funcionales respiratorias presentaron alteraciones radiológicas: un 36% de los pacientes con alteraciones de las pruebas respiratorias mostró pruebas radiológicas normales. Se ha intentado clasificar los pacientes con alteraciones de tipo fibrótico en patrones específicos, según las características de la fibrosis, pero lo más probable es que los patrones representen etapas evolutivas diferentes de procesos similares, dado que hemos utilizado dos técnicas radiológicas diferentes nos hemos limitado al análisis de la presencia de alteraciones radiológica y a la presencia de un patrón sugestivo de fibrosis difusa como variables dicotómicas. Como se ha comentado en la introducción, en la fase crónica de la enfermedad por SARS-CoV2 se puede observar un engrosamiento de los septos inter e intralobulillares con dilatación bronquial asociada, sugestivos de afectación intersticial. Es importante ser muy cauteloso en definir estos cambios como cambios fibróticos, ya que la mayoría podrían ser reversibles, esperando una tasa de fibrosis irreversible probablemente más baja que otras patologías pulmonares que cursan con SDRA (68). Las pruebas radiológicas de nuestro estudio no se realizaron de forma contemporánea a las pruebas funcionales respiratorias estáticas y dinámicas y a la ecografía de ejercicio, además la decisión de realizar una radiografía de tórax respecto a un TC pulmonar dependía de los resultados de la valoración neumológica lo que puede haber limitado los resultados de nuestro

estudio infravalorando la presencia de alteraciones pulmonares leves en los pacientes que han realizado una radiografía simple de tórax.

Ecografía Pulmonar

Con el objetivo de identificar las secuelas cardiopulmonares con técnicas de imágenes no invasivas se ha intentado valorar la capacidad diagnóstica de la ecografía pulmonar para identificar secuelas radiológicas post SARS-CoV2. Esta técnica de imagen ha cogido un gran impulso durante la pandemia por su gran disponibilidad, rapidez de realización, la ausencia de radiaciones ionizantes y por evitar el desplazamiento del paciente. Los beneficios de su uso para el diagnóstico y el seguimiento de la afectación pulmonar aguda por SARS-CoV2 están más que establecidos, al momento de realizar este estudio no había ninguna experiencia sobre la utilidad del seguimiento de las secuelas pulmonares a largo plazo. En la actualidad las guías de atención del paciente long COVID en Atención Primaria aconsejan realizar una ecografía torácica cuando sea posible como exploración complementaria principal (25).

Durante la visita neumológica a cada paciente se le realizó una ecografía pulmonar. Las ecografías se realizaron siguiendo las 12 regiones pulmonares como se ha descrito en la introducción, puntuando cada región de 0 a 3. Se ha analizado la correlación de los resultados del SCORE pulmonar obtenido sumando la puntuación de cada región con los hallazgos radiológicos pulmonares.

El Score Pulmonar presentó una área bajo la curva de 0,781 con una sensibilidad de 68,42% y una especificidad del 81,4% utilizando un punto de corte de 3 (Fig 4.6). La especificidad aumenta al 94% si tomamos una puntuación de score pulmonar de 5 como punto de corte a expensas de un marcado descenso de sensibilidad (42,11%). En nuestro estudio las pruebas radiográficas y pulmonares no se han realizado de manera simultánea, lo que puede haber mermado los resultados. De acuerdo con

estos resultados, comparables a los de otros grupos, la ecografía pulmonar parece tener alta sensibilidad y especificidad para identificar secuelas radiológicas objetivadas con TC pulmonar, de manera que se ha llegado a sugerir el uso de ecografía pulmonar como técnica de referencia para identificar secuelas pulmonares en los protocolos de seguimiento post SARS-CoV2 (25,121).

Función pulmonar: Pruebas funcionales estáticas y dinámicas.

El 34.1% de los pacientes presentó PFR estática anormales: las alteraciones de la DLCO y de la CPT fueron las principales alteraciones objetivadas. Es importante recordar que el deterioro de DLCO ha sido más frecuente en el subgrupo de SDRA y se ha asociado por tanto con la gravedad de la enfermedad, concordante con lo que ya se describió en otros estudios con supervivientes de SARS-CoV2 (4,27,120,122,123) y en estudios previos con supervivientes de SARS-CoV1 y MERS (124). Al igual que las alteraciones de la DLCO, también la presencia de patrón restrictivo se ha descrito en los supervivientes de otras formas de SDRA (125). Los pacientes con alteración más severa tanto de DLCO como de la CPT presentaban en la mayoría de los casos enfermedades pulmonares previas: fibrosis pulmonar combinada y enfisema, lobectomía y paquipleuritis con fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial no específica (NSIP). Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y con enfermedad pulmonar intersticial previa al SARS-CoV2 parecen tener un riesgo ligeramente mayor de infección grave por SARS-CoV2 (126). Finalmente, hemos detectado datos de fibrosis pulmonar severa post COVID a los 6 meses de la enfermedad en solo un paciente sin enfermedad pulmonar previa, que había padecido un SDRA por SARS-CoV2 con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica

complicada con neumonía asociada a la ventilación.

Como descrito en los sobrevivientes de MERS y SARS-CoV1 (8,9,10,11,12), el deterioro de la capacidad cardiorrespiratoria es muy frecuente durante el seguimiento a medio plazo y en la mayoría de estos casos la alteración de la función pulmonar no explica completamente este deterioro. En nuestro estudio casi la mitad de los pacientes con VO₂ pico predicho <80% presentaron PFR estáticas normales. La alteración del VO₂ pico fue leve (valor medio del VO₂ pico predicho 68,5%±0,08) y 10 pacientes presentaron datos de ineficiencia ventilatoria con hiperventilación sin alteración de V_d/V_T en el pico de ejercicio ni desaturación, con gasto cardiaco normal. En este subgrupo de pacientes sin compromiso objetivo del sistema respiratorio, vasculatura pulmonar o función cardíaca, hipotetizamos una discapacidad funcional multifactorial con un posible componente de deterioro psicológico, obesidad y desacondicionamiento (27,127), aunque la explicación a este tipo de respuesta ventilatoria impresiona ser más compleja, como se describe a continuación.

Baratto et al.(7) analizaron con ergoespirometría y ecocardiografía de estrés 18 pacientes en el momento del alta hospitalaria, objetivando esta misma respuesta de hiperventilación y postulando una respuesta quimiorrefleja exagerada con el ejercicio en los sobrevivientes de SARS-CoV2, con aumento de la ventilación sin un aumento del espacio muerto, explicado principalmente por la hiperventilación del ejercicio. Singh et Al., mediante un brillante estudio de consumo de oxígeno con cateterismo cardiaco han querido profundizar sobre los mecanismos fisiopatológicos de la disnea persistente en pacientes sin secuelas cardiopulmonares post COVID (30). La reducción de capacidad cardiopulmonar en estos pacientes está mediada principalmente por las alteraciones de los mecanismos de extracción periférica de oxígeno por reducción de difusión de O₂ a nivel de microcirculación tisular, justificándose la hiperventilación como secundaria a un cambio de las fibras musculares periféricas con predominio de fibras musculares del grupo III/IV, que juegan un rol fundamental en la regulación de la ventilación (30). En conclusión, la respuesta de hiperventilación en ausencia de datos de alteración a nivel cardiopulmonar pudiera ser secundaria a la alteración del tipo de fibras musculares,

que juegan un papel primordial en la regulación de la respuesta ventilatoria.

En nuestro estudio, la VE/VCO_2 y $PetCO_2$ se alteraron con mayor frecuencia en pacientes con PFR alterada. Debido al bajo número de pacientes con estimación fiable de PAPs durante el ejercicio y a los datos incompletos de presión pulmonar media estimada, solo podemos sugerir la hipótesis, dada la respuesta normal del Vd/VT en la mayor parte de casos, que esta alteración no se debía a alteraciones vasculares pulmonares significativas.

Por otro lado, los pacientes con VO_2 predicho pico $<80\%$ y alteración de las PFR estáticas presentaron una alta prevalencia de fibrosis pulmonar previa (30%). Estos pacientes presentaban peores valores de VE/VCO_2 y valores más bajos de VO_2 pico. De ellos, dos pacientes presentaron desaturación de oxígeno con el ejercicio e incremento patológico de Vd/VT en el pico del ejercicio. Un paciente presentó datos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar y shunt intracardíaco con el ejercicio (Figura 4.7). Solo un paciente sin enfermedad pulmonar previa presentó fibrosis pulmonar, datos ventilatorios de ineficiencia respiratoria, desaturación con el ejercicio y aumento de la relación Vd/Vt con el ejercicio.

No podemos concluir con los resultados obtenidos en nuestro estudio que la respuesta vascular pulmonar al ejercicio de los pacientes sobrevivientes de SARS-CoV2 no presente cambios patológicos. Aunque nuestro hallazgo es que las secuelas cardiopulmonares son en la mayoría de los casos leves, algunos pacientes, especialmente con enfermedad pulmonar previa, podrían presentar datos ventilatorios de ineficiencia debido al daño vascular pulmonar con hipertensión arterial pulmonar.

Función cardíaca

Desde el inicio de la pandemia se ha descrito la posibilidad de daño miocárdico en el contexto de la fase aguda de la infección por SARS-CoV2. El estudio de Puntmann et Al. realizado en los momentos iniciales de la pandemia con resonancia cardíaca describió una alta tasa de compromiso miocárdico post-SARS-CoV2, observándose áreas sugestivas de edema miocárdico difuso, con una alta tasa de compromiso cardíaco (78%) e inflamación miocárdica con edema (60%)(2). Con más información al respecto, los últimos estudios están aclarando que, aunque las anomalías de la caracterización del tejido miocárdico y las lesiones similares a las descritas en miocarditis son comunes durante la convalecencia después de un infección grave por SARS-CoV2, estas anomalías presentan una extensión limitada y consecuencias funcionales mínimas (3). Los hallazgos de nuestro estudio respaldan los resultados de Szekely et al. informado en el estudio ecocardiográfico sistemático realizado durante la fase aguda del SARS-CoV2 (1), donde la función sistólica del VI se conserva en la mayoría de los pacientes, pero la función diastólica del VI y la función del VD están alteradas. El principal resultado ecocardiográfico de nuestro estudio es que la función del VI está conservada en todos los pacientes durante el seguimiento en reposo y durante el ejercicio. El ecocardiograma basal identificó tres pacientes con dilatación y disfunción del VD, y los 3 (7,3%) presentaban alteración moderada o severa de las PFR, aunque 2 de los 3 pacientes presentaban enfermedad pulmonar previa (Fig 5.2).

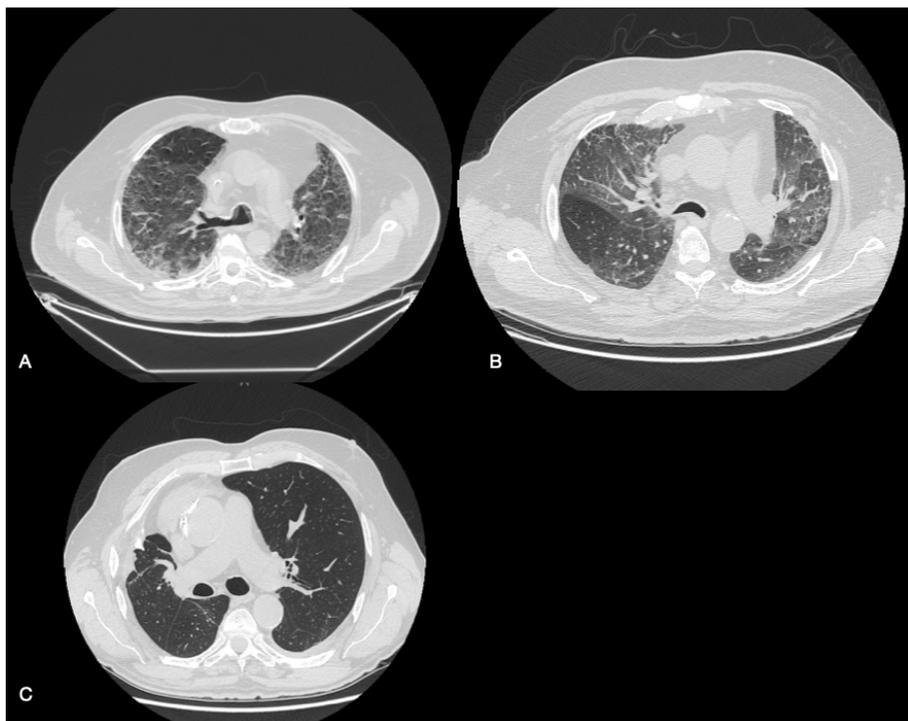


Fig 5.2: Tomografía computarizada (TC) pulmonar de pacientes con disfunción del VD en el ecocardiograma basal. Figura A: Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) secundaria a infección por SARS-CoV2 . Figura B: TC post covid en pacientes con EPI previa. Figura C: TAC post Covid en paciente con Tuberculosis previa y lobectomía del lóbulo superior derecho sin signos de EPI.

Los pacientes con disfunción del ventrículo derecho en reposo presentaron capacidad aeróbica máxima anormal. Los pacientes del grupo de SDRA presentaron una dilatación significativa de las dimensiones lineales medioventriculares del ventrículo derecho en comparación con el grupo de neumonía leve y una tendencia no significativa a presentar disfunción del VD, lo que refuerza la hipótesis de que la

dilatación del VD con o sin disfunción del VD probablemente esté relacionada con problemas vasculares y/o parenquimatosos pulmonares (1). Aunque solo en el 37% de los pacientes se pudo estimar la presión arterial pulmonar sistólica en el pico de ejercicio, esta última resultó significativamente aumentada en el subgrupo de pacientes que tuvieron SDRA acompañada de una reducción significativa del acoplamiento ventrículo arterial lo que apoya ulteriormente la teoría de un posible compromiso vascular pulmonar que se hace manifiesta con el ejercicio.

La disfunción diastólica ha sido descrita como un posible daño cardíaco agudo por SARS-CoV2 (1). A pesar de que en el subgrupo de SDRA observamos una tendencia no significativa de presentar el tiempo de desaceleración de onda E más acortado y un mayor volumen medio de la aurícula izquierda (datos ecocardiográficos indirectos de disfunción diastólica), estas alteraciones también podrían estar en relación con una mayor prevalencia de hipertensión arterial y la mayor masa miocárdica en estos pacientes, que además presentan una edad media más elevada.

Ningún paciente presentó eventos arrítmicos durante la prueba de consumo de oxígeno, ni se detectaron diferencias significativas de la FC basal o de la FC pico durante el ejercicio entre los pacientes con capacidad cardiorrespiratoria alterada y no alterada. Tampoco se observaron síntomas de disautonomía que pudieran sugerir Síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS en sus siglas en inglés), aunque el hecho de haber realizado el ejercicio sentado en un cicloergómetro, así como la falta de aplicación de un protocolo específico de toma de la frecuencia cardíaca durante 10 minutos de ortostatismo, podría haber limitado la detección de síntomas de disautonomía. La ausencia de diferencias significativas en los valores de la recuperación de frecuencia cardíaca post esfuerzo entre ambos grupos sugiere una activación similar del sistema parasimpático así como del nivel de entrenamiento.

El pulso de oxígeno medio global obtenido fue normal o incluso supranormal. Solo un subgrupo de 9 pacientes presentó pulso de oxígeno reducido, destacando 3 pacientes de este subgrupo con disfunción sistólica del ventrículo derecho basal o inducida con el ejercicio.

Comparando nuestro estudio con las únicas publicaciones en las que se realizó simultáneamente ergoespirometría y ecocardiografía de ejercicio, encontramos resultados similares. Baratto et Al (7) describen en su población post SARS-CoV2, de forma similar a nuestro estudio, un aumento del diámetro medio de VD y datos de disfunción ventricular derecha en un tercio de los pacientes, sin que esto luego influya en el gasto cardiaco final que es normal o supranormal. Szeckely (77) et al describen en un análisis realizado a los 3 meses del alta hospitalaria valores morfológicos y funcionales del ventrículo derecho similares entre el grupo de estudio y el control. La reducción del consumo pico de oxígeno en el estudio de estudio Szeckely (77) et Al se atribuye en parte a la incompetencia cronotrópica y al insuficiente incremento del volumen sistólico, que se explican principalmente con la incapacidad de aumento de volumen telediastólico izquierdo con el ejercicio. Los resultados de nuestro estudio y los de Baratto(7) y Singh (30), en el que se realizó un estudio hemodinámico invasivo, no apoyan sin embargo esta última hipótesis.

CUESTIONARIO SF-12

Se ha intentado esclarecer si el cuestionario de calidad de vida SF-12 puede tener utilidad en identificar secuelas cardiopulmonares. En el contexto de la pandemia por SARS-CoV2 y la imposibilidad de atender y realizar pruebas complementarias a todos los pacientes sintomáticos después de una infección por SARS CoV-2 nos ha parecido de extrema importancia poder valorar la utilidad de un simple cuestionario para identificar la presencia de secuelas cardio-pulmonares. De esta manera, después de una validación en una cohorte externa, se podría plantear el cuestionario SF-12 como técnica de cribado inicial para priorizar el estudio de secuelas cardio-pulmonares de pacientes sintomáticos.

Los cuestionarios de calidad de vida son herramientas sencillas y rápidas que se pueden realizar de manera telefónica o telemática, permiten llevar a cabo *screening* de grandes poblaciones. Identifican alteraciones de la esfera física y mental que representan los dos principales dominios de la salud. En nuestro caso se decidió utilizar el cuestionario SF-12 por ser un cuestionario ampliamente difundido, con resultados verificados en la población española (114) y por poderse realizar de forma muy rápida (menos de 2 minutos).

Está formado por 12 ítems derivados de las 8 dimensiones del cuestionario SF-36 (Función Física, Rol Físico, Rol Emocional, Función Social, Salud Mental, Salud General, Dolor Corporal y Vitalidad). Se desarrolló inicialmente en Estados Unidos (115) y se adaptó y validó para la población española (114). En este estudio finalmente se utilizaron solo las puntuaciones sumario física (PCS) y mental (MCS) debido al tamaño muestral de nuestra cohorte.

Después de haber obtenido la PCS y la MCS se realizó el análisis estadístico para identificar correlaciones con las características de los pacientes a estudio así como con los resultados de las pruebas funcionales respiratorias estáticas y dinámicas y de la ecocardiografía de estrés.

Como descrito previamente la persistencia de síntomas tras la hospitalización por

SARS-CoV2 es muy frecuente, el 70% de los pacientes de nuestra cohorte persistían sintomáticos a los 6 meses de seguimiento y casi la mitad (46%) presentaban deterioro de la capacidad cardiopulmonar .

Tanto la puntuación sumario física (PCS) como la mental (MCS) del SF-12 resultaron reducidas en los supervivientes del SARS-CoV2, la MCS presentó solo una leve reducción, mientras que la PCS se redujo de forma más significativa (MCS 47.5 ± 11.5 ; PCS 41.4 ± 10.4). De acuerdo con los estudios publicados por otros grupos, en pacientes tras infección por SARS-CoV2 la puntuación de los cuestionarios de calidad de vida resulta frecuentemente alterada (56,58,100) y, en prácticamente la totalidad de los estudios donde se ha valorado la calidad de vida con el cuestionario SF-36 (uno de lo más utilizado conjuntamente con el EQ5D), el dominio más afectado ha sido el de la función física (100).

Nuestro estudio, aunque presenta una N reducida para realizar un análisis de subgrupo de los pacientes ingresados en UCI, sugiere que las alteraciones de las PFR estáticas, más frecuentes en los grupos de pacientes que han padecido formas más graves de SARS-CoV2, se relacionan con alteraciones más marcadas del dominio de la función física, tal y como describieron Taboada y Todt (127,128).

Los pacientes con PFR estáticas alteradas presentaron una mayor prevalencia de síntomas, principalmente disnea y presentaron una reducción significativa de la puntuación sumario física respecto a los pacientes con PFR normales (Fig 4.6). La puntuación sumario física del SF-12 mostró una alta sensibilidad y especificidad para detectar pacientes con alteraciones de las pruebas funcionales pulmonares estáticas pero no mostró precisión como herramienta diagnóstica para identificar deterioro cardiopulmonar definido como un $\%pVO_2 < 80\%$. Como podemos observar en la figura 4.6,B la puntuación sumario física resulta ligeramente reducida en los pacientes post SARS-CoV2 sin diferencias significativas entre pacientes con y sin deterioro cardiopulmonar, mientras que los pacientes con deterioro de las pruebas funcionales respiratorias estáticas presentaron un deterioro significativo de la PCS. La baja correlación entre la puntuación sumario física y la capacidad cardiopulmonar en los sobrevivientes de SARS-CoV2 es un hallazgo esperable a la luz de los

resultados previamente comentados. Como se ha planteado en la discusión de los resultados de las pruebas de consumo de oxígeno, la capacidad cardiopulmonar se deteriora con frecuencia en pacientes que han padecido SARS-CoV2 con necesidad de ingreso hospitalario, pero en general el deterioro es leve y no siempre se relaciona con una afectación orgánica. Esta situación no es secundaria únicamente a secuelas cardíacas o pulmonares y podría explicarse por otros factores, como la alta prevalencia de pacientes obesos, la miopatía del enfermo crítico y una respuesta ventilatoria exagerada durante el ejercicio (7,27,30,129). Estos hallazgos nos remarcen cómo las alteraciones de la capacidad cardiopulmonar en pacientes post SARS-CoV2 no presentan una fuerte correlación con los síntomas ni con las puntuaciones sumario física y mental. Aunque es importante recordar que la reducción de la capacidad cardiopulmonar es en general leve y la N reducida de nuestra muestra puede limitar la identificación de diferencias significativas entre pacientes sintomáticos y asintomáticos. En el subgrupo con PFR estáticas alteradas, como esperable, se ha detectado una clara tendencia a presentar un deterioro de la capacidad cardiopulmonar definida como %pVO₂, aunque esta no llega a ser significativa (74% vs. 84%; p 0.054).

La puntuación sumario física del SF-12 obtuvo la mejor sensibilidad y especificidad en el análisis con curva ROC para identificar alteraciones de la PFR estáticas. La disnea obtuvo una buena sensibilidad con una menor especificidad para detectar alteraciones de la PFR (fig. 4.8,C). Este hallazgo es muy importante porque podría permitir gestionar de forma más eficiente los estudios complementarios de los pacientes que después del SARS-CoV2 persisten sintomáticos, pudiendo priorizar aquellos pacientes con menor puntuación PCS. Además, los pacientes sintomáticos, especialmente los que desarrollan disnea y reducción significativa de la puntuación sumario física del SF-12, se podrían beneficiar de ampliar el estudio diagnóstico, incluyendo PFR con DLCO y CPT.

La puntuación sumario mental (MCS) resulta sólo levemente reducida en la población de supervivientes post SARS-CoV2, de acuerdo a lo descrito en otros estudios (100), aunque se ha detectado una importante variabilidad en esta

puntuación, lo que sugiere que las secuelas mentales post SARS-CoV2 son muy variables y subjetivas. De igual modo, no se ha objetivado relación con la afectación orgánica pulmonar o cardiaca.

En conclusión, se puede concluir que el cuestionario de salud SF-12 podría ser una herramienta rápida y útil para detectar pacientes con posibles secuelas en las pruebas de función pulmonar estática post COVID, que se podría aplicar telemáticamente y que los hallazgos obtenidos podrían permitir priorizar estudios de seguimiento en pacientes que persisten sintomáticos. Se hace sin embargo necesaria la validación en una cohorte externa.

Las limitaciones principales de este estudio han sido su carácter monocéntrico y el reducido número de pacientes, lo que obliga a generar hipótesis de estudio pero no permite confirmar mecanismos fisiopatológicos que justifiquen la presencia de las “condiciones post SARS-CoV2”. Igualmente, la falta de datos completos sobre la presencia de patología cardiopulmonar previa a la infección por SARS-CoV2 de los pacientes incluidos y la ausencia de un grupo control son factores limitantes en la metodología aplicada. Una importante limitación técnica ha sido el número reducido de pacientes en los que se ha podido estimar de manera satisfactoria la presión arterial pulmonar en el pico de ejercicio, debido principalmente a la marcada hiperventilación de los pacientes con el ejercicio, lo que limita la ventana acústica.

La fortaleza de este proyecto ha sido seguramente su precocidad respecto al marco evolutivo del SARS-CoV2 y la inclusión de ecocardiografía de estrés y de la prueba de consumo de oxígeno. La combinación de ambas pruebas ha permitido, por una parte evaluar de manera adecuada las posibles secuelas cardiacas, algunas de ellas subclínicas en reposo, y por otra postular posibles mecanismos fisiopatológicos que pueden justificar la persistencia de síntomas. La calidad y adecuada metodología del estudio queda patente en el hecho de que sus resultados han sido publicados en revistas internacionales de prestigio (130,131) y ha sido citado en múltiples

ocasiones, habiéndose incluido en el metanálisis que intenta ahondar en la prevalencia y la fisiopatología de las secuelas post SARS-CoV2 (132).

6. CONCLUSIONES

- Los supervivientes de enfermedad grave por SARS-CoV2 que han estado hospitalizados presentan un deterioro de la capacidad cardiopulmonar que en la mayoría de los casos es leve y sólo en parte se puede justificar por las secuelas cardíacas y pulmonares.

- Se ha constatado que hasta el 70% de los pacientes persisten sintomáticos a los 6 meses tras la infección por SARS-CoV2, siendo la astenia y la disnea los síntomas más frecuentes .

- El deterioro de la capacidad cardiopulmonar cuantificado mediante ergoespirometría no justifica por sí solo la persistencia de síntomas en la mayoría de la población estudiada. Así, la mayor parte de los pacientes sintomáticos presenta un deterioro funcional leve o no objetivable. Únicamente se ha identificado un subgrupo reducido de pacientes con secuelas orgánicas pulmonares, sospecha de afectación vascular pulmonar y disfunción ventricular derecha.

- Los pacientes con formas más graves de SARS CoV-2 y comorbilidad respiratoria previa presentaron una tendencia a tener mayor afectación pulmonar en la TC pulmonar de seguimiento y en las pruebas funcionales respiratorias, principalmente en términos de alteración de la DLCO.

- En relación con la afectación cardíaca, no se han identificado alteraciones estructurales o funcionales significativas del ventrículo izquierdo. No obstante, se ha objetivado una discreta dilatación y disfunción del ventrículo derecho en un pequeño subgrupo de pacientes, que podría estar relacionado con la afectación parenquimatosa pulmonar.

- El cuestionario de calidad de vida, en su forma más simplificada SF-12, permite identificar la presencia de alteraciones de las pruebas funcionales respiratorias estáticas. Dada su sencillez, rapidez y la posibilidad de ser realizado de forma

telemática, podría ser una herramienta útil en el *screening* de pacientes que hayan padecido infección por SARS-CoV-2 .

6.BIBLIOGRAFÍA

- 1- Szekeley Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):342–53.
- 2-Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1;5(11):1265–73.
- 3- Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal*. 2021 May 14;42(19):1866–78.
- 4- Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jun 2];55(6). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/6/2001217>
- 5- Dam LF van, Kroft LJM, Wal LI van der, Cannegieter SC, Eikenboom J, Jonge E de, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? *Thrombosis Research*. 2020 Sep;193:86.
- 6-Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–8.
- 7- Baratto C, Caravita S, Faini A, Perego GB, Senni M, Badano LP, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology. A combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *Journal of Applied Physiology*. 2021 Mar 25;jappphysiol.00710.2020.
- 8- Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, et al. The 1-Year Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in a Cohort of Survivors. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2247–61.
- 9- Ong K-C, Ng AW-K, Lee LS-U, Kaw G, Kwek S-K, Leow MK-S, et al. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. *European Respiratory Journal*. 2004 Sep 1;24(3):436–42. (CPET Health workers, mean age low)
10. Li TS, Gomersall CD, Joynt GM, Chan DPS, Leung P, Hui DSC. Long-term outcome of acute respiratory distress syndrome caused by severe acute respiratory syndrome (SARS): an observational study. *Crit Care Resusc*. 2006 Dec;8(4):302–8. (CPET adds edad media 47)
11. Liu Y-X, Ye Y-P, Zhang P, Chen J, Ye H, He Y-H, et al. [Changes in pulmonary function in SARS patients during the three-year convalescent period]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2007 Sep;19(9):536–8. 12.

- Liu Y-X, Ye Y-P, Zhang P, Chen J, Ye H, He Y-H, et al. [Changes in pulmonary function in SARS patients during the three-year convalescent period]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2007 Sep;19(9):536–8.
12. Su M-C, Hsieh Y-T, Wang Y-H, Lin A-S, Chung Y-H, Lin M-C. Exercise capacity and pulmonary function in hospital workers recovered from severe acute respiratory syndrome. *Respiration*. 2007;74(5):511–6.
13. CDC. COVID-19 and Your Health [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Mar 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
14. Tools and resources | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2022 Mar 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources>
15. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses*. 2015 Feb 12;1282:1–23.
16. Rehman SU, Shafique L, Ihsan A, Liu Q. Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens*. 2020 Mar 23;9(3):E240.
17. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar 1;63(3):457–60.
18. Nextstrain / groups / blab / sars-like-cov [Internet]. [cited 2022 Apr 5]. Available from: <https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov>
19. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005 Sep 16;309(5742):1864–8.
20. Maier HJ, Bickerton E, Britton P, editors. *Coronaviruses: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [cited 2022 Apr 5]. (Methods in Molecular Biology; vol. 1282). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2438-7>
21. Hamre D, Procknow JJ (1966) A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med* 121:190–193
22. Li W, Shi Z, Yu M et al (2005) Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 310:676–679
23. Memish ZA, Cotten M, Meyer B et al (2014) Human infection with MERS coronavirus after exposure to infected camels, Saudi Arabia, 2013. *Emerg Infect Dis* 20:10121015. doi:10.3201/eid2006.140402

24. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
25. Guía Clínica para la Atención al Paciente Long COVID/ COVID Persistente. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)
26. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *CHEST*. 2021 Jul 1;160(1):187–98.
27. 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. *The Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32.
28. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Sep 1]; Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/04/22/13993003.00870-2021>
29. Skjørten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, Brønstad E, Rasch-Halvorsen Ø, Einvik G, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Sep 2];58(2). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/58/2/2100996>
30. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, Cullinan M, Lutchmansingh DD, Gulati M, et al. Persistent Exertional Intolerance after COVID-19: Insights from Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest*. 2021 Aug;S0012369221036357.
31. Gupta, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 26, 1017–1032 (2020).
32. Huppert, L. A., Matthay, M. A. & Ware, L. B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 40, 31–39 (2019).
33. De Michele, S. et al. Forty postmortem examinations in COVID-19 patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 154, 748–760 (2020).
34. Coker, R. K. et al. Localisation of transforming growth factor β 1 and β 3 mRNA transcripts in normal and fibrotic human lung. *Thorax* 56, 549–556 (2001).
35. Le, T. T. et al. Blockade of IL-6 trans signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J. Immunol.* 193, 3755–3768 (2014).

36. Moodley, Y. P. et al. Fibroblasts isolated from normal lungs and those with idiopathic pulmonary fibrosis differ in interleukin-6/gp130-mediated cell signaling and proliferation. *Am. J. Pathol.* 163, 345–354 (2003).
37. Hendaus, M. A. & Jomha, F. A. COVID-19 induced superimposed bacterial infection. *J. Biomol. Struct. Dyn.* <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1772110> (2020).
38. Bharat, A. et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci. Transl. Med.* 12, eabe4282 (2020).
39. Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S. & Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1421–1424 (2020).
40. Klok, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 191, 145–147 (2020).
41. Leonard-Lorant, I. et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. *Radiology* 296, E189–E191 (2020).
42. Middeldorp, S. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1995–2002 (2020).
43. Poissy, J. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 142, 184–186 (2020).
44. Lim, W. et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical–surgical critically ill patients. *Crit. Care Med.* 43, 401–410 (2015).
45. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271–280.e8.
46. Sharma A, Garcia G Jr, Wang Y, et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep Med.* 2020;1: 100052.
47. Wong C-K, Luk HK-H, Lai W-H, et al. Human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes platform to study SARS-CoV-2 related myocardial injury. *Circ J.* 2020;84(11): 2027–2031.
48. Lindner D, Fitzek A, Brauninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1281–1285.
49. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1418.

50. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, et al. COVID19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation*. 2021;143:230–243.
51. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol*. 2020;11: 1708.
52. Chadda KR, Blakey EE, Huang CLH, Jeevaratnam K. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome- Is Dysautonomia to Be Blamed? *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 9;9:860198.
53. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. Published online July 11, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.09.21260287>
54. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595:283–288.
55. Brodin P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity*. 2022 Feb 8;55(2):201–9.
56. Charfeddine S, IbnHadj, Amor H, Jdidi J, et al. Long COVID 19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:745758.
57. Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, Jesudason EC, Olliaro P, Lim WS, et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Sep;8:100186.
58. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020 Dec;81(6):e4–6.
59. Buoite Stella A, Furlanis G, Frezza NA, Valentinotti R, Ajcevic M, Manganotti P. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study. *J Neurol*. (2022) 269:587–96. doi: 10.1007/s00415-021-10735-y
60. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res*. (2021) 31:385–94. doi: 10.1007/s10286-02100803-8
61. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75:1009–16. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314>.

62. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiología*. 2021;63(1):56-73.
63. Litmanovich DE, Chung M, Kirkbride RR, Kicska G, Kanne JP. Review of Chest Radiograph Findings of COVID-19 Pneumonia and Suggested Reporting Language. *Journal of Thoracic Imaging*. noviembre de 2020;35(6):354-60.
64. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). Guía básica de indicaciones de pruebas de imagen en la infección COVID-19 (V1. 21/3/2020). [consultado 13 May 2020]. p. 1-9. Disponible en: https://seram.es/images/site/Recomendaciones_imagen_SERAM_COVID_19.pdf
65. Alarcón-Rodríguez J, Fernández-Velilla M, Ureña-Vacas A, Martín-Pinacho JJ, Rigual-Bobillo JA, Jaureguizar-Oriol A, et al. Radiological management and follow-up of post-COVID-19 patients. *Radiología*. 1 de mayo de 2021;63(3):258-69.
66. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. British Thoracic Society, May 11, 2020.
67. Raghu G, Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir Med*. septiembre de 2020;8(9):839-42.
68. Martini K, Larici AR, Revel MP, Ghaye B, Sverzellati N, Parkar AP, et al. COVID-19 pneumonia imaging follow-up: when and how? A proposition from ESTI and ESR. *Eur Radiol*. 1 de abril de 2022;32(4):2639-49.
69. Jalaber C, Revel M-P, Chassagnon G et al (2020) Role of upfront CT pulmonary angiography at admission in COVID-19 patients. *Thromb Res* 196:138–140. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.037>
70. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F et al (2020) Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d -dimer levels. *Radiology* 296:E189– E191. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
71. Patel BV, Arachchilage DJ, Ridge CA et al (2020) Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. *Am J Respir Crit Care Med* 202:690–699. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1412OC>
72. Patelli G, Paganoni S, Besana F et al (2020) Preliminary detection of lung hypoperfusion in discharged Covid-19 patients during recovery. *Eur J Radiol* 129:109121. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109121>
73. Clevert DA, Sidhu PS, Lim A, Ewertsen C, Mitkov V, Piskunowicz M, et al. The role of lung ultrasound in COVID-19 disease. *Insights into Imaging*. 2021 Jun 19;12(1):81.

74. Lu W, Zhang S, Chen B et al (2020) A clinical study of noninvasive assessment of lung lesions in patients with coronavirus disease-19 (COVID-19) by bedside ultrasound. *Ultraschall Med* 41(3):300–307
75. Bouhemad B, Mongodi S, Via G, Rouquette I. Ultrasound for 'lung monitoring' of ventilated patients. *Anesthesiology* 2015;122:437–447
76. LUS could be implemented as a first-line procedure in the evaluation of Post-COVID-19 interstitial lung sequelae. A normal LUS examination rules out the presence of these sequelae in COVID-19 survivors, avoiding the need for additional diagnostic tests such as HRCT.
77. Szekely Y, Lichter Y, Sadon S, Lupu L, Taieb P, Banai A, et al. Cardiorespiratory Abnormalities in Patients Recovering from Coronavirus Disease 2019. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1 de diciembre de 2021;34(12):1273-1284.e9.
78. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948–68
79. Huntley CC, Patel K, Bil Bushra SES, Mobeen F, Armitage MN, Pye A, et al. Pulmonary function test and computed tomography features during follow-up after SARS, MERS and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 30 de mayo de 2022;8(2):00056-2022.
80. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians . ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-277. doi: 10.1164/rccm.167.2.211 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Wasserman KHJ, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. [[Google Scholar](#)]
82. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al.; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research . Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European Heart Journal*. 7 de abril de 2018;39(14):1144-61.
84. Joseph P, Arevalo C, Oliveira RKF, et al.. Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Chest*. 2021;160(2):642-651. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.082 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

85. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 4th edition. En: Lippincott Williams & Wilkins (Eds). Baltimore: 2004. p 2-180.
86. Angela Flox CAmacho. Factores Determinantes de la respuesta al ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2009.
87. Manuel Abeytua Jiménez. Alejandro Berenguel Senén. Juan Ignacio Castillo Martín. Compendio la Ergometría con Gases. Edición Omnicordis,SLP.
88. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, et al. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. Mayo Clin Proc 2006; 81(12): 1603-11.
89. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: An evidence-based review. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2010 Feb 1;29(2):159–73.
90. Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, Peluso MJ, Deeks SG, Aras MA, et al. Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults. JAMA Netw Open. 2022 Oct 12;5(10):e2236057.
91. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-847.
92. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. Thromb Res. 2020;191:148-150.
93. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. Chest. 2021 Oct;160(4):1471–80.
94. Spyropoulos AC, Bonaca MP. Studying the coagulopathy of COVID-19. Lancet. 2022 Jan 8;399(10320):118–9.
95. Mansory EM, Sriganapalan S, Lazo-Langner A. Venous Thromboembolism in Hospitalized Critical and Noncritical COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. TH Open. 2021 Jul;5(3):e286–94.
96. Wu C, Liu Y, Cai X, Zhang W, Li Y, Fu C. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2021;8:603558
97. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. BMJ. 2022 Apr 6;377:e069590.

98. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med.* 2020;173(5): 350-361.
99. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128.
100. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, Nishida T, Kawada M, Fujimi S. Hematological phenotype of COVID-19-induced coagulopathy: far from typical sepsis-induced coagulopathy. *J Clin Med.* 2020;9(9):2875. 38.
101. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
102. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Apr 5;12:861703.
103. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct;89:531–42.
104. Nandasena HMRKG, Pathirathna ML, Atapattu AMMP, Prasanga PTS. Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review. *PLOS ONE.* 2022 Feb 16;17(2):e0263941.
105. Ledford H. Long-COVID treatments: why the world is still waiting. *Nature.* 2022 Aug 9;608(7922):258–60.
106. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022 Mar;28(3):583–90.
107. Herrera JE, Niehaus WN, Whiteson J, Azola A, Baratta JM, Fleming TK, et al. Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of fatigue in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) patients. *PM R.* 2021 Sep;13(9):1027–43.
108. Abed H, Ball PA, Wang LX. Diagnosis and management of postural orthostatic tachycardia syndrome: A brief review. *jgc.* 2012;9(1):61–7.
109. Vernino S, Bourne KM, Stiles LE, Grubb BP, Fedorowski A, Stewart JM, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): State of the science and clinical care from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting - Part 1. *Auton Neurosci.* 2021 Nov;235:102828.
110. Taboada M, Moreno E, Cariñena A, Rey T, Pita-Romero R, Leal S, et al. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *Br J Anaesth.* 2021 Mar;126(3):e110–3.

111. Jennings SC, Manning KM, Bettger JP, Hall KM, Pearson M, Mateas C, et al. Rapid Transition to Telehealth Group Exercise and Functional Assessments in Response to COVID-19. *Gerontol Geriatr Med*. 2020 Jan;6:233372142098031.
112. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1342–6.
113. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543–603.
114. Vilagut G, María Valderas J, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonsoab J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:726–35. 7.
115. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34:220–33.
116. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O’Rahilly S, Aveyard P, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021 Jun 1;9(6):350–9.
117. Navas Alcántara MS, Montero Rivas L, Guisado Espartero ME, Rubio-Rivas M, Ayuso García B, Moreno Martínez F, et al. Influence of smoking history on the evolution of hospitalized in COVID-19 positive patients: results from the SEMI-COVID-19 registry. *Med Clin (Barc)*. 9 de septiembre de 2022;159(5):214-23.
118. Rossato M, Di Vincenzo A. Smoking history and clinical outcomes in COVID-19 hospitalized patients. *Med Clin (Barc)*. 26 de agosto de 2022;159(4):e27.
119. Cabrera de León A, Rodríguez Pérez M del C, Almeida González D, Domínguez Coello S, Aguirre Jaime A, Brito Díaz B, et al. Presentación de la cohorte «CDC de Canarias»: objetivos, diseño y resultados preliminares. *Revista Española de Salud Pública*. octubre de 2008;82(5):519-34.
120. Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 6 de septiembre de 2022;23(1):233.
121. Giovannetti G, De Michele L, De Ceglie M, Pierucci P, Mirabile A, Vita M, et al. Lung ultrasonography for long-term follow-up of COVID-19 survivors compared to chest CT scan. *Respir Med*. 2021 May;181:106384.

122. Zhao Y, Shang Y, Song W, Li Q, Xie H, Xu Q, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jun 8];25. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30207-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30207-8/abstract)
123. Méndez R, Latorre A, González-Jiménez P, Feced L, Bouzas L, Yépez K, et al. Reduced Diffusion Capacity in COVID-19 Survivors. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Jan 20;
124. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020 May 31;52(5):jrm00063.
125. Burnham EL, Hyzy RC, Paine R, Coley C, Kelly AM, Quint LE, et al. Chest CT features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):445–56.
126. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Jun 8];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00095-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00095-3/abstract)
127. Taboada M, Moreno E, Cariñena A, Rey T, Pita-Romeo R, Leal S, et al. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. 2021; 126(3):e110–e3. 28. Temperoni C, Grieco S, Pasquini Z, Canovari B, Polenta A, Gnudi U, et al. Clinical characteristics, management and health related quality of life in young to middle age adults with COVID-19. *BMC infectious diseases*. 2021; 21(1):134. Epub 2021/02/02. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05841-1> PMID: 33522907.
128. Todt BC, Szejf C, Duim E, Linhares AOM, Kogiso D, Varela G, et al. Clinical outcomes and quality of life of COVID-19 survivors: A follow-up of 3 months post hospital discharge. *Respiratory medicine*. 2021; 184:106453. Epub 2021/05/20. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106453> PMID: 34010740.
129. Herridge MS. Long-term outcomes after critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Aug;8(4):331–6.
130. Vannini L, Laynez-Carnicero A, Bobis-Alvarez C, Figueroa-Mora A, Poncela-Mireles J, Hernandez FG. Accuracy of quality of life questionnaire as a diagnostic tool for SARS-CoV-2 pulmonary sequelae. *Medicina Clínica*. octubre de 2022;159(7):330-3.
131. Vannini L, Laynez-Carnicero A, Bobis-Alvarez C, Figueroa-Mora A, Poncela-Mireles J, Hernandez FG. Accuracy of quality of life questionnaire as a diagnostic tool for SARS-CoV-2 pulmonary sequelae. *Medicina Clínica*. octubre de 2022;159(7):330-3.

132. Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, Peluso MJ, Deeks SG, Aras MA, et al. Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2236057.

7. ANEXOS

7.1. Dictamen del Comité de Ética e Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.



El estudio de investigación titulado: "Calidad de vida, Capacidad funcional y pulmonar, acoplamiento ventrículo-arterial derecho después de una infección aguda sintomática por COVID-19", con código CHUNSC_2020_50, del que es Investigador Principal el Dr. LUCA VANNINI, ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) en su sesión del 25/06/2020, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el consentimiento informado, es adecuado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emite dictamen **FAVORABLE** para la realización de este estudio en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Secretaría Técnica del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
CONSUELO MARÍA RODRÍGUEZ JIMÉNEZ - F.E.A. FARMACOLOGÍA CLÍNICA	Fecha: 26/06/2020 - 13:17:38
En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 0JepSy2wzrcQTlmkklLN_4N5xAYh7FGzr	 
El presente documento ha sido descargado el 26/06/2020 - 13:32:13	

7.2 Consentimiento Informado

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TITULO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:

“Calidad de vida, Capacidad funcional y pulmonar, acoplamiento ventrículo-arterial derecho después de una infección aguda sintomática por COVID-19.”

Estimado paciente, nos ponemos en contacto con usted porque queremos invitarle a participar en el estudio que estamos realizando en el Servicio Cardiología del hospital universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC), y que ha sido aprobado por el Comité de Ética e investigación.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio

La infección pulmonar aguda por el COVID-19 puede presentar diferentes grados de afectación pulmonar. Pensamos que en un determinado subgrupos de pacientes las secuelas de la afectación pulmonar podrían reducir la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, al menos en los primeros meses después de la infección .

El objetivo de este estudio consiste en realizar una prueba de esfuerzo, añadiendo durante la prueba el estudio con ecocardiografía y el análisis de gases. Estas pruebas no ocasionarán ningún cambio en el seguimiento establecido de su enfermedad y nos permitirá identificar tratamientos o situaciones basales que pueden predecir una mejor o peor evolución.

¿Qué supondrá para usted la participación en el estudio?

Si acepta participar en el estudio, se realizará durante el seguimiento posterior a la infección por COVID-19 una prueba de esfuerzo en bicicleta estática con ecocardiografía y consumo de gases . Además, se obtendrán algunos datos de su historial clínico (incluyendo los valores de sus analíticas periódicas y de las pruebas funcionales respiratoria que se realiza habitualmente), para poder correlacionarlo con los datos que obtengamos de la ecocardiografía de ejercicio con consumo de gases.

¿Qué otra información se recogerá?

Toda la información registrada es confidencial y será tratada según la normativa vigente regulada por la ley (LOPD 15/1999). Su nombre no aparecerá en ninguna publicación ni informe generados por este estudio. Sin embargo, las autoridades sanitarias o el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), pueden necesitar el acceso directo a su historia clínica. No se comprobará ninguna otra información que no se refiera al estudio. Dado que los análisis que se van a realizar aún no tienen ninguna implicación en la determinación de su estado de salud, no se le podrá dar ninguna información relevante del estudio que se haga.

¿Qué beneficios tendré por participar en el estudio?

Si usted accede a participar en este estudio, no se garantiza que pueda obtener un beneficio médico directo ya que se trata de un estudio de observación. La evaluación de estos datos puede proporcionarnos información para ahondar en el conocimiento de la afectación pulmonar a medio y largo plazo de los pacientes con infección por COVID-19.

¿Qué riesgos/inconvenientes existen por participar en el estudio?

Si usted participa en el estudio, necesitaremos que acuda al hospital Nuestra Señora de Candelaria dos veces más de lo que sería habitual, para realizar la ecocardiografía de ejercicio con consumo de oxígeno.

¿Qué ocurre si cambio de idea?

Su decisión de participar en este estudio es totalmente voluntaria y la negativa a participar en él no supone ningún deterioro o pérdida de los beneficios a los que pudiera tener derecho. Además, puede retirarse del estudio en cualquier momento.

Confidencialidad y protección de datos de carácter personal.

Toda la información que se obtenga de esta investigación se tratará de manera confidencial por los médicos responsables del estudio, en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al Real Decreto que la desarrolla (RD 1720/2007). Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna persona. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en esta ley.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Si durante el curso del estudio tiene alguna duda relativa a la naturaleza de la investigación o a sus derechos como paciente, debe ponerse en contacto con el personal investigador:

- Dr. Luca Vannini. Unidad de Imagen. Servicio de Cardiología. Teléfono de contacto

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PACIENTES

Título del estudio: *“Calidad de vida, Capacidad funcional y pulmonar, acoplamiento ventrículo-arterial derecho después de una infección aguda sintomática por COVID-19.”*

Yo, (nombre y apellidos)
.....
.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido información suficiente sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador)
Dr.
.....
.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

He sido informado de que la participación en este proyecto no supone ningún beneficio directo para los participantes en el estudio.

Fecha/...../.....
del participante

Firma del investigador

Firma