

ARTÍCULO ESPECIAL

Entrenamiento de los músculos respiratorios: ¿sí o no?

M. Orozco-Levi^{a,b,c,*}, E. Marco Navarro^{a,d} y A.L. Ramírez-Sarmiento^{a,b}

^aGrupo de Investigación en Lesión, Respuesta Inmune y Función Pulmonar, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, España

^bServicio de Neumología, Hospital del Mar, CIBER en Enfermedades Respiratorias, IMAS, Barcelona, España

^cCentro de Estudios Experimentales y de la Salud (CEXS), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

^dServicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital del Mar-Esperança, Institut Municipal d'Assistència Sanitària, Barcelona, España

Recibido el 7 de octubre de 2009; aceptado el 26 de noviembre de 2009

Disponible en Internet el 24 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Entrenamiento
muscular inspiratorio;
Rehabilitación
pulmonar;
Debilidad;
Fatigabilidad;
Daño muscular;
Adaptación;
Eficacia;
Coste-efectividad

KEYWORDS

Inspiratory muscle
training;
Pulmonar
rehabilitation;

Resumen

Introducción: Existen numerosos ensayos clínicos y experimentales que han puesto en evidencia los beneficios del entrenamiento de los músculos respiratorios (EMR) en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias o extrapulmonares. Específicamente, estos estudios han demostrado que el entrenamiento de músculos inspiratorios y espiratorios mediante la respiración ante cargas específicas y controladas produce beneficios funcionales clínicamente relevantes, predecibles y medibles. A pesar de esta relativa plétora de información respecto a la función y a la estructura muscular respiratoria, hay todavía algunos interrogantes pendientes de contestar que parecen justificar la controversia entre defensores y detractores del EMR.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es revisar críticamente la información disponible para ofrecer un instrumento de consenso basado en la evidencia que oriente el EMR hacia decisiones clínicas y farmacoeconómicas relevantes.

Conclusión: Este artículo se centra en 5 grupos de cuestiones en los campos de la investigación fisiopatológica, básica, clínica, traslacional y farmacoeconómica del EMR en pacientes con enfermedades respiratorias y en atletas de élite.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SERMEF. Todos los derechos reservados.

Respiratory muscle training: Yes or no?

Abstract

Introduction: It is clear that circumstantial, experimental and clinical trial evidences support respiratory muscle training as a beneficial strategy in patients with chronic respiratory disease. In recent years, a number of studies have demonstrated that, when

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morozco@imas.imim.es (M. Orozco-Levi).

Weakness;
Fatigability;
Muscle injury;
Adaptation;
Efficacy;
Cost-effectiveness

training loads are controlled, inspiratory and expiratory muscle training result in important functional benefits. Nevertheless, despite this relative plethora of information regarding not only respiratory muscle function but also structure, there are critical and valuable questions that still remain to be answered and appear to stimulate controversies around the rationale for respiratory muscle training. These controversies translate into the fact that respiratory muscle training has both detractors and defenders in the context of rehabilitation.

Objective: One critical point is how detractors and defenders can reach an evidence-based consensus to orientate respiratory muscle training towards clinically and pharmacoeconomically relevant decisions.

Conclusion: This article focuses in five groups of questions on the fields of physiopathological, basic, clinical, and pharmaco-economic research regarding respiratory muscle training in patients with respiratory diseases and elite sport athletes.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SERMEF. All rights reserved.

Introducción

El entrenamiento físico general no aumenta la fuerza ni la resistencia de los músculos respiratorios. Inclusive, los atletas de élite muestran una fuerza muscular inspiratoria y espiratoria similar a la de individuos sanos sedentarios¹. Esta evidencia es la piedra angular que justifica el interés por aplicar estrategias de intervención específica sobre el diafragma, los músculos accesorios de la respiración y los músculos espiratorios. Las evidencias científicas actuales han llevado a los diferentes organismos europeos y norteamericanos de patología respiratoria a considerar la rehabilitación pulmonar como un tratamiento esencial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y en la actualidad todas las guías de práctica clínica recomiendan el entrenamiento muscular respiratorio (EMR) y de las extremidades en pacientes con EPOC.

Sin embargo, resulta evidente que el EMR sigue siendo un tema que suscita algunas controversias en el gremio médico y paramédico. Estas pueden estar justificadas por 5 aspectos fundamentales: a) las distintas tradiciones clínicas y diferentes programas de entrenamiento; b) los errores metodológicos en los estudios de resultados; c) la falta de una industria farmacéutica que apoye la investigación y la aplicación del entrenamiento en la práctica clínica; d) la existencia de cuestiones pendientes de contestar en la investigación traslacional, y e) la ausencia de un interés farmacoeconómico ligado al entrenamiento muscular. En este contexto puede entenderse fácilmente que en la actualidad sigan coexistiendo tanto defensores como detractores del EMR.

La literatura médica dispone de abundante información sobre las alteraciones de la estructura y de la función de los músculos respiratorios en diferentes patologías crónicas, y se ha descrito el entrenamiento muscular inspiratorio (EMins) como una importante estrategia terapéutica de éstas. El EMins ha demostrado ser efectivo cuando se realiza con válvulas tipo umbral o dispositivos que proporcionan una determinada intensidad de entrenamiento. El entrenamiento de los músculos espiratorios (EMesp) también ha demostrado su efectividad, aunque el número de ensayos clínicos es menor.

La mayoría de los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con EPOC. También se han publicado varias revisiones sistemáticas sobre el EMins²⁻⁸. El objetivo de la mayoría de los metaanálisis ha sido estudiar los factores que influyen en la eficacia del EMins y realizar comparaciones de interés: EMins frente a placebo; EMins frente a tratamiento convencional farmacológico; EMins de baja intensidad frente a EMins de alta intensidad, y entre distintos tipos de EMins. En general, estas investigaciones concluyen que tanto el EMins como el EMesp combinados con entrenamiento general aumentan significativamente la fuerza y la resistencia muscular inspiratoria. Los resultados indican que el uso de válvulas de entrenamiento resistidas o de tipo umbral se asocia con mejoras de la función muscular inspiratoria como la fuerza (presión inspiratoria máxima [P_Imax]) y resistencia, la capacidad general de ejercicio (escala de Borg o carga máxima de trabajo) y la disnea (índice transicional de la disnea). Un subgrupo de análisis sobre el EMins y el entrenamiento general revela que los pacientes con debilidad muscular inspiratoria consiguen mayores beneficios en comparación con los sujetos sin debilidad. Aunque no existe consenso respecto a cómo deben ser estos programas, algunos expertos consideran que cuando el estímulo del entrenamiento es suficiente para aumentar la fuerza inspiratoria existe un correspondiente incremento de la capacidad de ejercicio y una disminución de la disnea. No obstante, el EMins sin un objetivo, o sin el uso de válvulas tipo umbral, no muestra mejoras en estas variables. De estas revisiones se deduce que el EMins debe estar presente en los programas de rehabilitación pulmonar dirigidos a pacientes con debilidad inspiratoria².

Así, pues, quedan en la actualidad múltiples preguntas sobre el EMR pendientes de contestar (tabla 1), pero debemos subrayar que, en el contexto científico, tampoco se han respondido en relación con muchos de los fármacos habituales (por no decir ninguno) o con el entrenamiento físico general. Con esto, el presente documento puede poner en evidencia las fortalezas de la medicina basada en la evidencia, en lo que al EMR se refiere, profundizar en cada una de estas cuestiones pendientes de ser respondidas y optimizar las indicaciones y el éxito del EMR en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Tabla 1 Preguntas que deberían ser contestadas para optimizar las indicaciones y el éxito del entrenamiento muscular respiratorio en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas

Investigación	Resultado principal	Preguntas a contestar
Fisiopatología	Identificación de pacientes con músculos respiratorios en «equilibrio frágil»	¿Cuál es la estrategia para detectar el «equilibrio frágil» de los músculos respiratorios? ¿El tabaquismo activo afecta los resultados del EMR? ¿Qué papel desempeña el entrenamiento específico de los músculos respiratorios?
Básica	Evaluación de las bases del éxito del entrenamiento	¿La genética está implicada en el éxito o en el fracaso del EMR? ¿La inflamación y el equilibrio anabólico/catabólico modifican la respuesta al entrenamiento? ¿El desequilibrio redox interviene en la respuesta individual ante el EMR?
Clínica	Evaluación del papel de las nuevas tecnologías de entrenamiento	¿Qué papel ejerce el daño muscular en el EMR? ¿Es eficaz el nuevo entrenamiento de alta intensidad (<i>heavy-duty</i>)? ¿Cuál es el papel de las nuevas técnicas «no voluntarias»?
	Evaluación de resultados a largo plazo	¿Puede la ventilación artificial sustituir al EMR? ¿Cómo pueden evaluarse y monitorizarse los efectos del EMR? ¿Puede el EMR mejorar los resultados quirúrgicos de la EPOC y otras enfermedades? ¿Puede el EMR mejorar la realización de las actividades de la vida diaria y la calidad de vida? ¿El EMR disminuye la mortalidad de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas?
Traslacional	Traslación a la práctica clínica y al consenso clínico	¿Es el EMR efectivo en todas las enfermedades respiratorias? ¿Cómo puede alcanzarse un consenso entre detractores y defensores del EMR?
Farmacoeconómica	Evaluación de la efectividad, la eficacia y la eficiencia	¿Debería aplicarse el entrenamiento muscular como un fármaco?

EMR: entrenamiento de los músculos respiratorios; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Investigación en la fisiopatología del entrenamiento respiratorio

¿Cuál es la estrategia terapéutica para detectar el «equilibrio frágil» de los músculos respiratorios?

Los músculos respiratorios son esenciales para la ventilación alveolar. En pacientes con enfermedades respiratorias éstos trabajan contra una carga mecánica aumentada secundaria a la limitación del flujo aéreo y a las alteraciones de la caja torácica (cambios geométricos y menor capacidad). Coexisten dos grupos opuestos de cambios musculares: deletéreos y adaptativos. Por una parte, los músculos respiratorios muestran cambios deletéreos en las estructuras celulares y subcelulares. En muchos casos dichos cambios son proporcionales a la gravedad, tanto de la enfermedad como de las condiciones acompañantes (edad, desacondicionamiento físico, inanición o comorbilidad). El deterioro de la estructura celular se traduce, desde un punto de vista funcional, en una pérdida de fuerza (capacidad para generar tensión) y de resistencia (mayor susceptibilidad de claudicar en la realización de tareas ante una carga determinada o inicio precoz de la fatiga). Por otra parte, el diafragma y otros músculos respiratorios son capaces de expresar

cambios adaptativos en respuesta a la sobrecarga mecánica impuesta por la enfermedad. En la mayoría de los casos, el déficit y la adaptación muscular respiratoria alcanzan un equilibrio que permite al paciente mantener una función respiratoria relativamente intacta. El equilibrio entre los cambios deletéreos y adaptativos puede alterarse por incrementos adicionales en las cargas mecánicas o metabólicas que actúan sobre los músculos (ejercicio moderado o intenso, exacerbaciones, cirugía abdominal o torácica, neumonía, embolismo pulmonar, etc.). Cabe señalar que la pérdida de este equilibrio respiratorio no se asocia de manera consistente con las situaciones extremas. Muchos pacientes pueden desarrollar insuficiencia respiratoria y requerir hospitalización incluso ante exacerbaciones leves producidas por infecciones bronquiales, dolor, desequilibrios electrolíticos, etc. Aunque las exacerbaciones en las enfermedades respiratorias crónicas parecen ser multifactoriales, la consabida vulnerabilidad refleja la existencia de un «equilibrio frágil» entre sobrecarga y adaptación muscular respiratoria¹ (fig. 1). No se dispone de información sobre el equilibrio frágil en otras enfermedades. No existe ninguna variable que sea capaz por sí misma de justificar la disfunción muscular respiratoria en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Más aún, es obvio que múltiples eventos pueden o no aparecer y participar en

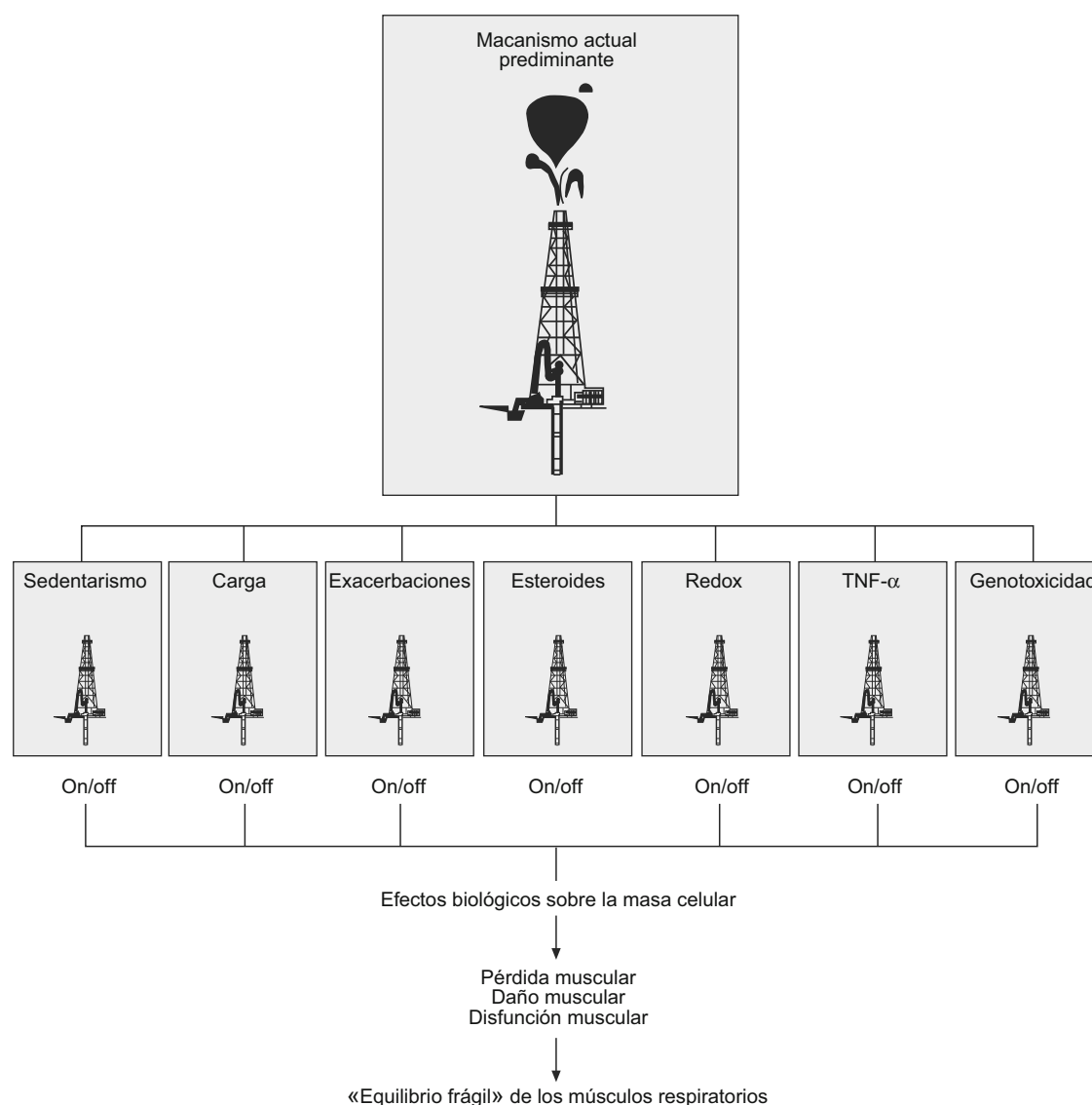


Figura 1 Representación gráfica de la «analogía de los pozos de petróleo» y su relevancia como una interpretación global de los factores que conducen al daño muscular, *wasting* y disfunción en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Modificada de Orozco-Levi et al⁹.

un individuo durante la historia natural de la enfermedad⁹. Así pues, los factores que influyen en la pérdida muscular y las alteraciones musculares en enfermedades crónicas, como la EPOC, deben abordarse de manera global⁹. Este hecho podría explicarse por: a) la teoría de los «compartimentos musculares» en la que diferentes músculos, grupos musculares o áreas musculares pueden reaccionar de manera distinta ante una variedad de estímulos y factores patogénicos, y b) la «analogía de los pozos de petróleo», que refleja la complejidad y la variabilidad de los mecanismos de depleción de las reservas energéticas en células y tejidos (en analogía con la apertura y cierre de las torres de perforación petrolíferas) que conducen a una remodelación estructural y adaptación funcional o al déficit. La evaluación de la función muscular respiratoria, utilizando pruebas específicas de fuerza y de resistencia, ofrece una información valiosa sobre la susceptibilidad individual del fracaso muscular

respiratorio. La identificación de pacientes con un equilibrio muscular respiratorio frágil podría tener implicaciones importantes a la hora de aplicar estrategias específicas como el EMR, la intervención nutricional o el tratamiento con anabolizantes.

¿El tabaquismo activo afecta los resultados del entrenamiento muscular respiratorio?

En la EPOC la mejor intervención para modificar la evolución de la enfermedad es la detección precoz y el abandono tabáquico. El tabaco es el principal factor que contribuye al desarrollo de la enfermedad y aumenta el declive anual del volumen espiratorio forzado en el primer minuto (media de 25 ml/año en no fumadores frente a 40 ml/año en fumadores)¹⁰. Se ha demostrado que tan sólo dos horas de exposición al tabaco son suficientes para inducir daño

muscular en el diafragma de animales¹¹. Sin embargo, el papel que el tabaquismo activo y pasivo tiene sobre el EMR no ha sido todavía elucidado.

¿Qué papel desempeña el entrenamiento específico de los músculos espiratorios?

El papel del EMesp ha sido evaluado no sólo en pacientes con enfermedades respiratorias, sino también en corredores, nadadores, remadores y buzos¹²⁻¹⁴. Cuando los músculos espiratorios son entrenados específicamente se produce una mejora significativa en la realización de ejercicio, tanto en individuos sanos como en pacientes. La mayoría de los pacientes con EPOC y otras enfermedades respiratorias presentan debilidad de los músculos espiratorios. Además, la hiperinsuflación induce debilidad funcional de los músculos respiratorios, aumenta la carga elástica para respirar, así como la presión espiratoria final positiva intrínseca. Por otra parte, es razonable esperar que los pacientes con EPOC se beneficien de un entrenamiento específico de la musculatura espiratoria. Recientemente, hemos demostrado que la efectividad del EMesp induce cambios adaptativos en las miofibrillas del músculo oblicuo externo (uno de los principales músculos espiratorios) en pacientes con EPOC. Esto refleja que los músculos espiratorios preservan la capacidad de adaptarse ante cargas adicionales, incluso en individuos enfermos. Sin embargo, el impacto clínico potencial del EMesp en disminuir las exacerbaciones y/o mejorar la calidad de vida, la realización de las actividades de la vida diaria y la supervivencia son cuestiones que todavía deben ser contestadas.

Entrenamiento respiratorio e investigación básica

¿La genética está implicada en el éxito o en el fracaso del entrenamiento respiratorio? ¿La inflamación y el equilibrio anabólico/catabólico modifican la respuesta al entrenamiento?

Se necesitan más estudios sobre la susceptibilidad individual de la disfunción muscular esquelética y respiratoria. En general, las enfermedades crónicas respiratorias se asocian con un estado permanente de inflamación de bajo grado. Además, se ha demostrado la alteración del equilibrio anabólico/catabólico entre factores de crecimiento, mediadores antiinflamatorios y mediadores proinflamatorios en pacientes con EPOC. Sin embargo, no todos los pacientes muestran disfunción muscular respiratoria. Estudios preliminares que utilizan la morfometría de los músculos intercostales externos, obtenida por tomografía computarizada, muestran que pacientes con baja masa muscular intercostal (a pesar de preservar el peso corporal) presentan una mayor debilidad respiratoria que se asocia con un riesgo incrementado de exacerbaciones graves. La experiencia clínica indica que los individuos con mayor disfunción muscular respiratoria son los que requieren más hospitalizaciones y necesidad de ventilación mecánica. Datos preliminares sugieren que moléculas HLA clase II (DR*4 y DQ*3-5) se asocian con una mayor o menor susceptibilidad

de debilidad muscular y fatigabilidad, respectivamente. Es interesante el hecho de que estos haplotipos se relacionan también con algunas enfermedades inflamatorias autoinmunes.

¿El desequilibrio redox interviene en la respuesta individual al entrenamiento respiratorio?

Se ha descrito el estrés oxidativo como causa de la disfunción muscular periférica observada en pacientes con EPOC grave. En la misma línea, el diafragma de los pacientes con EPOC grave muestra más grupos proteicos carbonilo e hidroxinonenal que los controles¹⁵. Al considerar a los pacientes con EPOC se encuentran correlaciones negativas entre grupos carbonilo y la obstrucción de la vía aérea, y entre las uniones proteína-hidroxinonenal y la fuerza muscular respiratoria. Aunque la nitricooxidosintetasa de las células del diafragma no tiene diferencias entre los tres grupos y no se detecta inducida en ningún músculo, la nitricooxidosintetasa del endotelio muscular es menor en pacientes con EPOC grave que en los controles. Estos hallazgos implican que el papel potencial del desequilibrio redox sobre la respuesta individual al EMesp debería ser evaluado.

¿Qué papel desempeña el daño muscular en el éxito del entrenamiento muscular respiratorio?

Ramírez-Sarmiento et al¹⁶ demostraron que el EMin induce una mejoría funcional específica de la musculatura inspiratoria y cambios adaptativos en la estructura de los músculos intercostales externos. La mejoría funcional se asocia con un aumento en la proporción de fibras tipo I (del 38% aproximadamente) y en el tamaño de las fibras tipo II (del 21% aproximadamente) de los músculos intercostales externos. Datos recientes sostienen que la biogénesis mitocondrial y de miofilamentos es la base de la adaptación muscular mecánica y metabólica tras el entrenamiento, por lo que la alteración del mecanismo básico de la biogénesis muscular propia de algunas enfermedades respiratorias podría determinar diferentes tasas de éxito ante el entrenamiento. La disrupción de la sarcómera (es decir, el daño muscular) podría ser el gatillo que desencadene la adaptación de los músculos respiratorios tras el entrenamiento. De hecho, el daño muscular común en el diafragma humano es más evidente en pacientes con EPOC¹⁷ y es mayor ante cargas inspiratorias aumentadas. Numerosos estudios en humanos y en modelos animales han demostrado que el esfuerzo excesivo puede dañar la musculatura de las extremidades, lo que implicaría diferentes procesos mecánicos y metabólicos. El daño muscular inducido por el ejercicio se asocia con anomalías morfológicas, como la degeneración citoplasmática, la disrupción de estructuras de la membrana celular (sarcolema, mitocondria, retículo sarcoplasmático y túbulos T) y la desorganización de las miofibrillas contráctiles (incluyendo el desplazamiento de las bandas Z, el desalineamiento de los miofilamentos y la pérdida de desmina). A pesar de que el daño inducido por la extenuación se asocia con una función muscular (fuerza y/o resistencia) disminuida, el daño muscular parece estimular mecanismos complejos que pueden inducir reparación

adaptativa o aumentar el uso o el estrés de los músculos esqueléticos (es decir, entrenamiento). Esto implica que es preciso dirigir la investigación para evaluar las relaciones entre daño muscular y respuesta al entrenamiento.

Entrenamiento respiratorio e investigación clínica

¿Es eficaz el nuevo entrenamiento de alta intensidad (*heavy-duty*)?

Se han diseñado nuevas estrategias de entrenamiento para disminuir el tiempo de realización. En un estudio reciente, Burgomaster et al¹⁸ demuestran que 6 cargas diarias de ejercicio general durante dos semanas puede mejorar la capacidad de resistencia, evaluada durante una prueba a carga constante en la que la mayor parte de la energía se obtiene del metabolismo aeróbico. Es interesante señalar que el entrenamiento interválico tipo *sprint* en este trabajo suponía solo 15 min del total de carga muy intensa. En esta línea, el análisis secuencial de ensayos aleatorizados muestra claramente un aumento de la eficiencia del entrenamiento con el paso del tiempo y el año de publicación. Además, la secuencia refleja que a mayor carga externa inspiratoria, mayor mejoría en la función muscular respiratoria (fig. 2). Consecuentemente, Hill et al¹⁹ demostraron que el entrenamiento inspiratorio de alta intensidad mejora la función muscular inspiratoria en pacientes con EPOC, conduciendo a reducciones

significativas en la disnea y la fatiga. Recientemente, hemos demostrado que el entrenamiento de corta duración y de alta intensidad (*heavy-duty*) es seguro y produce mejoras comparables en la fuerza y en la resistencia de los músculos respiratorios que programas más largos. Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y determinar si tienen un impacto significativo en la frecuencia y en la gravedad de las exacerbaciones. En este caso, se podría reducir la necesidad de hospitalizaciones y retrasar la progresión de la enfermedad.

¿Cuál es el papel de las nuevas técnicas «no voluntarias»?

La aplicación de estimulación muscular eléctrica o magnética combinada con la movilización activa de las extremidades mejora significativamente la fuerza muscular en pacientes con EPOC grave. La estimulación neuromuscular eléctrica (y, probablemente, magnética) puede ser usada de manera efectiva en pacientes con déficit de la función muscular esquelética y con intolerancia al ejercicio por enfermedades sistémicas. Por extensión, cabría cuestionarse si la estimulación (eléctrica o magnética) muscular de baja frecuencia puede inducir un aumento en la capacidad muscular oxidativa y, por tanto, podría representar otra forma de entrenamiento muscular suave. Estas formas de entrenamiento podrían realizarse tanto en el domicilio como en las unidades de cuidados intensivos. Además, al ser terapias locales o locorregionales no se espera que pudieran inducir efectos adversos cardíacos. Sin embargo, se requieren

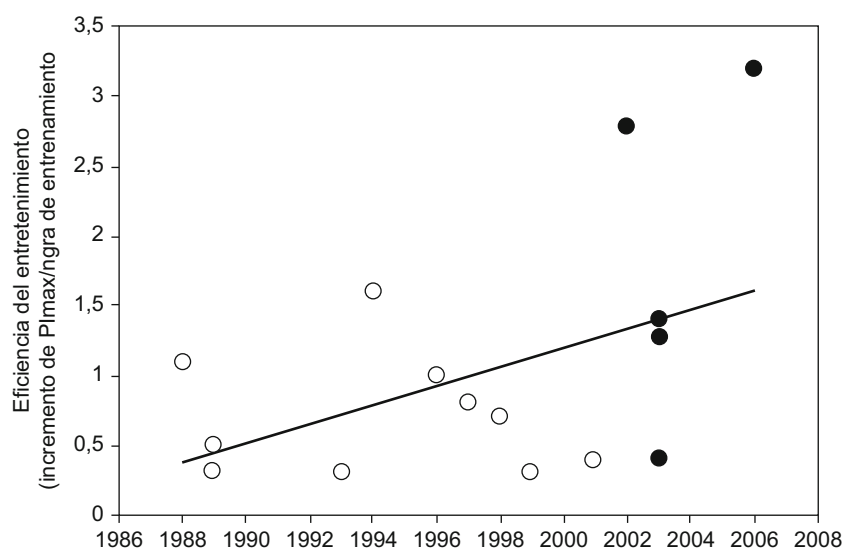


Figura 2 Scatter plot de relaciones entre año de publicación y la eficiencia del entrenamiento en un grupo de ensayos aleatorizados sobre el entrenamiento muscular inspiratorio en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que muestran mejoría significativa en la Pmax (modificado de Hill et al¹⁹). La eficiencia se expresa como la mejoría media de la Pmax por hora de entrenamiento. Este scatter sugiere dos conceptos: a) la eficiencia se asocia con el año de publicación y el tipo de entrenamiento (mayor eficiencia en las publicaciones más recientes y en el entrenamiento interválico), y b) la eficiencia aumenta a pesar de la tendencia a disminuir las horas de terapia. Para los autores, esta figura sugiere que desde el año 2000 los protocolos de investigación tienden a ser de menor duración y mayor intensidad (*heavy-duty*) en el entrenamiento de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Círculos rojos: estudios que utilizan el entrenamiento interválico; círculos blancos: estudios que utilizan programas de entrenamiento continuo.

más estudios que evalúen la seguridad y la efectividad de estas estrategias.

¿Puede la ventilación artificial sustituir el entrenamiento muscular respiratorio?

Una revisión de Ambrosino y Strambi²⁰ resume los efectos esperados de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) como una estrategia no farmacológica innovadora que permite mejorar la tolerancia al ejercicio en la EPOC. Los autores concluyen que la VMNI debería considerarse como una medida para optimizar la capacidad de ejercicio y obtener una mayor eficacia en los programas de entrenamiento general. Los mecanismos inductores de estos efectos parecen ser la disminución de la carga muscular respiratoria y de la presión espiratoria final positiva intrínseca. La ventilación con presión positiva no invasiva nocturna durante la realización de un programa diario de ejercicios permite mejorar la tolerancia a la actividad y la calidad de vida en pacientes con EPOC grave. Sin embargo, el papel de la ventilación mecánica en el entrenamiento es controvertido y se requieren más estudios para definir qué pacientes pueden ser candidatos a cada intervención. En ningún caso estas terapias deben utilizarse de manera independiente, sino como coadyuvantes a un programa integral bien diseñado de rehabilitación respiratoria.

¿Cómo pueden evaluarse y monitorizarse los efectos del entrenamiento muscular respiratorio?

Uno de los puntos críticos del EMR es cómo evaluar y monitorizar sus efectos beneficiosos. Una debilidad típica de los trabajos que analizan los resultados del EMR en pacientes con limitación ventilatoria ha sido pretender evaluar el impacto de un entrenamiento específico con resultados sistémicos. La literatura médica ha demostrado plenamente el concepto de especificidad del entrenamiento sobre la función muscular respiratoria: no hay efecto de transferencia en otros músculos. El éxito de medidas terapéuticas, como la rehabilitación, queda demostrado por la mejoría en la capacidad de ejercicio y el estado de salud²¹⁻²³. Sin embargo, la capacidad de realizar ejercicio físico viene determinada por la función de múltiples órganos y sistemas, tanto en individuos sanos como en enfermos^{24,25}. La reducción de la fuerza máxima inspiratoria y espiratoria está presente en varias enfermedades respiratorias²⁶. La disminución de la resistencia muscular parece ser más sensible y relevante en pacientes con EPOC, aunque se han publicado pocos estudios al respecto^{27,28}. Creemos que, desde un punto de vista metodológico, los resultados específicos del EMR pueden estar enmascarados por variables confusoras o factores extrapulmonares coexistentes. De acuerdo con esto, solo se ha demostrado una mejoría limitada en la capacidad de ejercicio en pacientes con trasplante pulmonar o cardiopulmonar²⁹⁻³¹. Dado que el fallo respiratorio es una de las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes con enfermedades respiratorias, la investigación actual se dirige hacia resultados clínicos, tales como la morbilidad a largo plazo (exacerbaciones) y la mortalidad.

¿Puede el entrenamiento muscular respiratorio mejorar los resultados quirúrgicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades respiratorias?

Hasta la fecha no podemos contestar si el EMR es capaz de mejorar los resultados quirúrgicos de la EPOC y de otras enfermedades respiratorias. Se han usado múltiples técnicas quirúrgicas para contrarrestar el aumento del volumen pulmonar (hiperinflación pulmonar) y la disfunción muscular respiratoria. Además de la clásica resección de las bullas, en la última década se ha propuesto la cirugía de reducción del volumen pulmonar (CRVP) para el tratamiento de pacientes con hiperinsuflación grave³². Esta técnica parece proporcionar beneficios fisiológicos a pacientes seleccionados, ya que resulta en una mejoría en los síntomas, en la función pulmonar, en la capacidad de ejercicio y en el estado de salud^{33,34}. Sin embargo, la CRVP es un procedimiento quirúrgico asociado con una importante morbilidad y mortalidad, cuyos criterios de inclusión deben ser muy estrictos. Los pacientes con enfisema predominante del lóbulo superior y con baja capacidad de ejercicio son los mejores candidatos para esta técnica³⁴. Entre las diferentes modalidades de esta terapia, la resección unilateral y la resección bilateral parecen producir beneficios similares³⁵ a los observados en técnicas quirúrgicas como la toracoscopia o la esternotomía media³⁶. Una alternativa muy reciente a la CRVP es la reducción broncoscópica del volumen pulmonar, que permite disminuir los volúmenes pulmonares mediante la colocación de una válvula unidireccional en el árbol bronquial, con unos resultados similares a los obtenidos con la CRVP, pero sin sus riesgos³⁷. El trasplante pulmonar (único o doble) es otra opción quirúrgica para los pacientes con EPOC muy grave³⁸, pero sus indicaciones están muy restringidas, tanto por la escasez de donantes como por sus complicaciones. Aunque el trasplante mejora la función pulmonar a corto plazo, la mortalidad es todavía alta a largo término. Se requieren más estudios que evalúen el papel del EMR en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos.

¿Puede el entrenamiento muscular respiratorio mejorar la realización de las actividades de la vida diaria y la calidad de vida?

Se necesitan estudios que evalúen el impacto actual del EMR sobre la capacidad para desempeñar las actividades de la vida diaria. Las medidas del estado de salud abarcan elementos sobre las limitaciones a la actividad y a la participación social. En general, los cuestionarios específicos, como el Chronic Respiratory Questionnaire o el Cuestionario Respiratorio de St. George, han demostrado tener mayor sensibilidad a los programas de rehabilitación que las medidas genéricas, como el Short Form 36 o el cuestionario europeo de 5 dimensiones de calidad de vida^{39,40}. Sin embargo, estos pueden ser útiles para comparar costes de salud. Un problema adicional en los estudios que evalúan la calidad de vida es la escasa relación entre mejora en la realización del ejercicio y el estado de salud. A pesar de esto, la mejoría en el estado de salud no es fácil de alcanzar en ausencia de un entrenamiento muscular general⁴¹.

Investigación traslacional

¿El entrenamiento muscular respiratorio es efectivo en todas las enfermedades respiratorias?

Hay muy pocos estudios que comparan los efectos del entrenamiento muscular en diferentes enfermedades respiratorias o torácicas y no está claro que dicho entrenamiento pueda aplicarse indiscriminadamente a todas ellas. Desde un punto de vista teórico y práctico asumimos que la mayoría de los conceptos derivados del EMR en la EPOC puede generalizarse a otras enfermedades. Sin embargo, como ocurre con todas las medidas terapéuticas, existen controversias respecto a sus indicaciones y contraindicaciones. La EPOC, al igual que otras enfermedades crónicas irreversibles, conlleva un sentimiento de desesperación y de futilidad terapéutica, tanto en pacientes como en profesionales sanitarios. Algunos autores subrayan que la EPOC se percibe a menudo como una enfermedad auto-infringida, con una evolución irreversible y, por tanto, conlleva una atención pública relativamente baja⁴². La información principal derivada de los estudios que incluyen pacientes con EPOC e individuos sanos sostienen que: a) los músculos respiratorios son capaces de adaptarse y preservan su capacidad para responder ante el entrenamiento específico; b) la respuesta es específica sobre los grupos musculares entrenados (no se observa efecto de transferencia a otros grupos musculares); c) a mayor disfunción muscular respiratoria, mayor es el efecto beneficioso, y d) el efecto beneficioso es reversible cuando se interrumpe el entrenamiento. El sentido clínico obliga a especificar que los síndromes hipodinámicos (miopatías, desórdenes neuromusculares o hipoventilación central) no deberían incluirse. Estudios recientes^{43,44} han descrito estrategias innovadoras de entrenamiento, incluyendo el EMesp en pacientes con EPOC. Aunque se conocen los cambios funcionales y estructurales se requieren más estudios para evaluar los efectos a largo plazo del impacto del EMesp sobre el riesgo de exacerbaciones y de mortalidad. Hay pocos estudios que incluyan otras enfermedades pulmonares (asma, bronquiectasias, cifoescoliosis, etc.) o extrapulmonares (lesión medular, miopatías, etc.), o individuos sanos (principalmente deportistas de élite). Las enfermedades toracopulmonares y los deportes de élite muestran características típicas: imponen un incremento en las demandas del sistema muscular respiratorio en términos de mayor tensión (por ejemplo, mayores presiones torácicas), mayor frecuencia de contracción (por ejemplo, aumento de la frecuencia respiratoria, disminución del período de reposo) o ambos. Además, la posición geométrica de los músculos puede alterarse a causa de la hiperinsuflación o la restricción pulmonar. La evidencia existente envía un mensaje claro y clínicamente relevante que demuestra los efectos beneficiosos del EMR, tanto en enfermos como en deportistas de élite de ambos sexos.

¿Cómo puede alcanzarse un consenso entre detractores y defensores del entrenamiento muscular respiratorio?

En el contexto de los programas de rehabilitación, el EMR tiene tanto detractores como defensores. Un punto crítico sería alcanzar un consenso que permitiera aplicar el entrenamiento muscular basado en la evidencia clínica. Está claro que tanto la

evidencia circunstancial como la evidencia directa sostienen que el EMR debe ser incluido en los programas integrales de rehabilitación respiratoria. En primer lugar, se sabe que los pacientes con EPOC presentan diferentes grados de disfunción de sus músculos respiratorios en términos de debilidad y mayor susceptibilidad a la fatiga, lo que se relaciona con la disnea y la tolerancia a las cargas respiratorias adicionales. Además, se ha demostrado que los músculos respiratorios desempeñan un papel específico en diferentes enfermedades y condiciones, lo que incluye la EPOC, pero también la cifoescoliosis, la obesidad, el daño medular y otras. En segundo lugar, es razonable que se mejore y preserve la función de estos músculos respiratorios, que son los que directamente están implicados en enfrentar la sobrecarga mecánica crónica presente en las enfermedades respiratorias. En tercer lugar, el EMR ha demostrado mejorar la función muscular respiratoria, proporcionando una reserva funcional en pacientes con EPOC estable. Este efecto no se consigue con el uso de estrategias alternativas, como los broncodilatadores o los esteroides inhalados, la oxigenoterapia, la intervención nutricional o el entrenamiento general. En cuarto lugar, una proporción significativa de variables incluidas en la predicción del éxito del destete en pacientes con ventilación mecánica se relaciona con las cargas mecánicas respiratorias y la actuación de los músculos respiratorios. Específicamente, la función muscular respiratoria y el impacto del trabajo muscular ventilatorio sobre el sistema cardiovascular son variables predictivas de fracaso en el proceso de destete. Otros factores que participan en la dependencia al ventilador son el control neurológico, el intercambio de gas pulmonar y periférico, las demandas periféricas y los aspectos psicológicos⁴⁵. De acuerdo con esto, se ha demostrado que la VMNI permite a los pacientes con EPOC enfrentarse a mayores cargas y permite la tolerancia a una mayor intensidad de entrenamiento²⁰. En quinto lugar, los detractores del EMR a menudo se refieren a estudios que muestran la ausencia del efecto de transferencia de la función muscular ventilatoria a la capacidad de ejercicio de todo el cuerpo⁴⁶. En otras palabras, a primera vista, el entrenamiento específico fracasa en demostrar resultados adicionales relevantes a los obtenidos con el entrenamiento general. Sin embargo, esta percepción se basa en errores de diseño de los estudios, porque los resultados correctos no han sido identificados. Más que la tolerancia al ejercicio, los resultados relevantes del EMR deberían incluir el número, la gravedad y las consecuencias de las exacerbaciones y la efectividad de la tos. Sin embargo, faltan estudios que evalúen estos resultados. Por último, debe señalarse que los músculos respiratorios son capaces de preservar su capacidad de adaptación, desde un punto de vista celular, molecular y metabólico, a las cargas mecánicas adicionales impuestas durante el período de entrenamiento.

Entrenamiento respiratorio e investigación farmacoeconómica

¿Debería aplicarse el entrenamiento muscular como un fármaco?

Las consecuencias económicas de las enfermedades respiratorias crónicas son considerables, debido a la alta utilización de los recursos sanitarios y a los costes indirectos derivados de la pérdida laboral y de la mortalidad^{47,48}. En

términos generales, la investigación clínica sobre terapias respiratorias ha estado sesgada hacia los tratamientos farmacológicos. A pesar de que la investigación actual está dirigida a nuevos fármacos candidatos, hasta la fecha no hay expectativas reales de que los fármacos reviertan los déficits. Además, las inversiones de la industria farmacéutica están limitadas a explorar la reducción de síntomas y la mejora de la calidad de vida. Desde una perspectiva farmacoeconómica hemos propuesto recientemente que tanto la eficacia como la eficiencia del EMR y periférico pueden justificar su aplicación «como un fármaco» a gran escala. Es absolutamente necesario innovar en fármacos, lo que quiere decir desarrollar nuevas medicinas. Esta innovación implica una gran inversión en tiempo, esfuerzo y dinero. Cada vez se dispone de más evidencia sobre los beneficios del tratamiento no farmacológico de la EPOC en la reducción de las limitaciones asociadas con la enfermedad. El entrenamiento muscular no está ligado a un sistema válido y necesario de difusión, producción, publicidad y ganancias monetarias como el de la comercialización de fármacos. Las sinergias con la industria farmacéutica son necesarias para emular parte de las estrategias y criterios que permitan incrementar la difusión de los programas de entrenamiento muscular. Es probable que esta aplicación más amplia se obtenga usando solamente los argumentos farmacoeconómicos. Tenemos algunos: no hay un medicamento tan beneficioso como el entrenamiento muscular en muchas variables clínicas; ningún fármaco tiene un efecto tan duradero (hasta 18 meses) como el que induce el entrenamiento muscular, y ninguno supone un coste en investigación y desarrollo tan bajo como los programas de rehabilitación pulmonar. Existen otras alternativas abiertas a la investigación clínica (suplementos de oxígeno, fármacos adyuvantes, etc.). Sin embargo, desde un punto de vista farmacoeconómico, evaluar el papel del entrenamiento muscular sobre la disminución del riesgo de fracaso respiratorio y la mortalidad es crucial. La intuición clínica sugiere que la estrategia para seguir está relacionada con la combinación de medicamentos y entrenamiento muscular, diseñada de manera individual de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Conclusiones

Las evidencias directas y circunstanciales claramente apoyan el EMR como una estrategia beneficiosa en pacientes con EPOC. Investigaciones recientes han demostrado que los músculos respiratorios se caracterizan por complejas alteraciones mecánicas y metabólicas. Existen múltiples factores que contribuyen a estas alteraciones, y la contribución relativa de cada factor puede diferir entre pacientes y entre compartimentos musculares. Dada la importancia de la función muscular sobre la morbilidad y la calidad de vida, los tratamientos deben adecuarse a las características de cada paciente. Esta caracterización debe incluir, como mínimo, la evaluación de la masa y la función de la musculatura respiratoria y periférica. Sin embargo, todavía quedan algunas cuestiones pendientes de contestar respecto al EMR. Se necesitan más estudios para desentrañar la complejidad de las alteraciones metabólicas asociadas con la inflamación, la hipoxia, la hipercapnia y la privación energética.

La mayoría de las guías de práctica clínica sobre cuidados respiratorios siguen promocionando solamente el abordaje

terapéutico farmacológico. Si el objetivo es sólo la vía aérea es improbable que haya importantes avances terapéuticos o reducciones en los costes. La identificación de varias enfermedades respiratorias, como las sistémicas, implica que el tratamiento debe ser multidimensional. Hasta la fecha se han dado nuevas oportunidades para evaluar el impacto potencial del EMR y técnicas asociadas (VMNI, estimulación eléctrica o magnética, u oxigenoterapia) sobre la mejoría funcional de los pacientes. Existe evidencia que permite recomendar el EMins como un componente de los programas de rehabilitación pulmonar. ¿Cómo podría dejar de entrenarse la bomba de ventilar en pacientes con una enfermedad ventilatoria?

Financiación

Este trabajo ha sido subvencionado en parte por CIBERES, ARMAR y FIS-ISCiii-FEDER (Ref. PI-081612).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Profesor Joaquim Gea (Instituto Municipal de Investigación Médica [IMIM], Hospital del Mar, Barcelona) y al Profesor Emiel Wouters (Universidad de Maastrich, Países Bajos) sus comentarios expertos, que han sido de gran ayuda en la confección de este manuscrito.

Bibliografía

1. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: Impairment or adaptation? *Eur Respir J*. 2003;16:541–51.
2. Crowe J, Reid WD, Geddes EL, O'Brien K, Brooks D. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in adults with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic literature review and meta-analysis. *COPD*. 2005;2:319–29.
3. Van Houtte S, Vanlandewijck Y, Gosselink R. Respiratory muscle training in persons with spinal cord injury: A systematic review. *Respir Med*. 2006;100:1886–95.
4. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality—a systematic review. *Respir Res*. 2005;6:54.
5. Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR, Puhan MA, Scharplatz M, et al. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2003;18:213–21.
6. Lotters F, Van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: A meta-analysis. *Eur Respir J*. 2002;20:570–6.
7. Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. The components of a respiratory rehabilitation program: A systematic overview. *Chest*. 1997;111:1077–88.
8. Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: A meta-analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:533–9.
9. Orozco-Levi M, Lloreta J, Gea J. The “oil-well analogy” as a comprehensive interpretation of factors leading to muscle injury and wasting. *Ultrastruct Pathol*. 2006;30:247–52.

10. Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: Facts, figures, and fallacies. *Thorax*. 1997;52:820–7.
11. Mayer A, Ramírez-Sarmiento A, Nascimento O, Rosa F, Camelier A, Coronell C, et al. Acute and severe injury of respiratory and peripheral muscles associated with short-term exposure to tobacco smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;A617.
12. Wells GD, Pyley M, Thomas S, Goodman L, Duffin J. Effects of concurrent inspiratory and expiratory muscle training on respiratory and exercise performance in competitive swimmers. *Eur J Appl Physiol*. 2005;94:527–40.
13. Griffiths LA, McConnell AK. The influence of inspiratory and expiratory muscle training upon rowing performance. *Eur J Appl Physiol*. 2007;99:457–66.
14. Weiner P, McConnell A. Respiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease: Inspiratory, expiratory, or both? *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:140–4.
15. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SN, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1116–24.
16. Ramírez-Sarmiento AL, Orozco-Levi M, Güell R, Barreiro E, Hernández N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1491–7.
17. Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM, Gea J. Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1734–9.
18. Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, Bradwell SN, Gibala MJ. Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. *J Appl Physiol*. 2005;98:1985–90.
19. Hill K, Jenkins SC, Philippe DL, Cecins N, Shepherd KL, Green DJ, et al. High-intensity inspiratory muscle training in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27:1119–28.
20. Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;24:313–22.
21. British Thoracic Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Thorax*. 2001;56:827–34.
22. American College of Chest Physicians/American Association of Cardiovascular Pulmonary Rehabilitation (ACCP/AACVPR). Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest*. 2007;131:S4–2.
23. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation-1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1390–413.
24. Dugan SA, Frontera WR. Muscle fatigue and muscle injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2000;11:385–403.
25. Coyle EF. Physiological determinants of endurance exercise performance. *J Sci Med Sport*. 1999;2:181–9.
26. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2021–31.
27. Serres I, Gautier V, Varray A, Prefaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest*. 1998;113:900–5.
28. Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Gáldiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;24:129–36.
29. Lands LC, Smountas AA, Mesiano G, Brosseau L, Shennib H, Charbonneau M, et al. Maximal exercise capacity and peripheral skeletal muscle function following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:113–20.
30. Trulock 3rd EP. Lung transplantation for COPD. *Chest*. 1998;113:S269–76.
31. Starkey DB, Pollock ML, Ishida Y, Welsch MA, Brechue WF, Graves JE, et al. Effect of resistance training volume on strength and muscle thickness. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28:1311–20.
32. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:106–19.
33. Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, Celli BR, Goldsmith CH, Ingenito EP, et al. Lung volume reduction surgery vs. medical treatment for patients with advanced emphysema. *Chest*. 2005;127:1166–77.
34. Fishman A, Martínez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348:2059–73.
35. Argenziano M, Thomashow B, Jellen PA, Rose EA, Steinglass KM, Ginsburg ME, et al. Functional comparison of unilateral versus bilateral lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:321–7.
36. Maxfield RA. New and emerging minimally invasive techniques for lung volume reduction. *Chest*. 2004;125:777–83.
37. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, Goldstraw P, Moxham J, Geddes DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:453–60.
38. Waddell TK, Keshavjee S. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;10:191–201.
39. Engstrom CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. Health-related quality of life in COPD: Why both disease-specific and generic measures should be used. *Eur Respir J*. 2001;18:69–76.
40. Singh SJ, Sodergren SC, Hyland ME, Williams J, Morgan MD. A comparison of three disease-specific and two generic health-status measures to evaluate the outcome of pulmonary rehabilitation in COPD. *Respir Med*. 2001;95:71–7.
41. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: Short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol*. 1990;9:237–52.
42. Morgan MDL, Britton JR. Chronic obstructive pulmonary disease v 8: Non-pharmacological management of COPD. *Thorax*. 2003;58:453–7.
43. Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Güell R, Mota S, Barreiro E, Hernández N, et al. Expiratory muscle injury training in severe COPD: Functional and structural effects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A88.
44. Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Comparison of specific expiratory, inspiratory, and combined muscle training programs in COPD. *Chest*. 2003;124:1357–64.
45. MacIntyre NR. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: A Collective Task Force Facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001;120:375–96.
46. Larson JL, Covey MK, Wirtz SE, Berry JK, Alex CG, Langbein WE, et al. Cycle ergometer and inspiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:500–7.
47. Friedman M, Hilleman DE. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. Impact of new treatment options. *Pharmacoeconomics*. 2001;19:245–54.
48. Jacobson L, Hertzman P, Lofdahl CG, Skoogh BE, Lindgren B. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden in 1980 and 1991. *Respir Med*. 2000;94:247–55.