



ARTÍCULO ESPECIAL

Fragilidad en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas: ¿cómo modificarla?

Frailty in patients with chronic respiratory disease: How can we modify it?

Francisca Silva-González^{a,b} .

^a Kinesiología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Centro de Trasplante, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 10 03 2024

Aceptado: 31 05 2024

Key words:

Frailty; Pulmonary Rehabilitation; Chronic Lung Disease.

Palabras clave:

Fragilidad; Rehabilitación Respiratoria; Enfermedades Respiratorias Crónicas.

RESUMEN

La fragilidad es un estado multidimensional caracterizado por la disminución de las reservas fisiológicas y de la resistencia a factores estresantes. Su dimensión física es altamente reconocida y genera vulnerabilidad para desarrollar mayor dependencia y/o muerte. Los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas tienen un mayor riesgo de fragilidad y dentro de los factores de riesgo se encuentran las comorbilidades, tabaquismo, bajos niveles de actividad física, exacerbación sobre patología de base, hospitalizaciones recurrentes, mal nutrición y polifarmacia. La fragilidad es un proceso dinámico y modificable. Dentro de los distintos tratamientos, se encuentra la derivación oportuna a programas de rehabilitación respiratoria. El presente artículo describe la fragilidad asociada a pacientes con enfermedades respiratorias crónicas y brinda herramientas para evaluarla y modificarla.

ABSTRACT

Frailty is a multidimensional state characterized by a decrease in physiological reserves and resistance to stressors. Its physical dimension is highly recognized and increases vulnerability for developing greater dependency and/or death. Patients with chronic respiratory diseases have a higher risk of developing frailty and among the risk factors are comorbidities, smoking, low levels of physical activity, exacerbations of their underlying pathology, recurrent hospitalizations, poor nutrition and polypharmacy. Frailty is a dynamic and modifiable process. Timely referral to pulmonary rehabilitation programs is one of the different treatments available. The present article describes fragility in chronic respiratory disease patients, and offers tools to evaluate and modify it.

 Autor para correspondencia

Correo electrónico: fcasilvag@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2024.05.009>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias crónicas (ERC), representan un importante problema de salud a nivel mundial y están consideradas entre las principales causas de discapacidad severa¹⁻². A pesar de no ser curables, existen diferentes tratamientos que permiten controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes que las padecen¹⁻³. Dentro de las más comunes, se encuentran el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) y la hipertensión pulmonar. El consumo de tabaco, la contaminación del aire, los productos químicos en el trabajo, la exposición al polvo y otros contaminantes ambientales, son los principales factores de riesgo¹⁻⁴.

La principal alteración de las ERC es sobre la función pulmonar, siendo su principal síntoma la disnea, la cual tiene como consecuencia sensación permanente de fatiga y disminución a la tolerancia al ejercicio físico. Por otra parte, la ansiedad, depresión y miedo son síntomas que aparecen durante la progresión de la enfermedad y que deben ser considerados en todo momento⁵⁻⁷.

Además de la alteración en la función pulmonar, la disfunción músculo esquelética es una de las principales manifestaciones de las ERC e incluyen debilidad de cuádriceps, atrofia muscular y cambio en el tipo de fibra muscular. Por otra parte, existen alteraciones asociadas al envejecimiento que contribuyen a la disfunción músculo esquelética, dentro de ellos la sarcopenia⁸, y la fragilidad^{1,8}. Hoy en día la fragilidad es considerada como un síndrome, el cual es modificable con la derivación oportuna a programas de rehabilitación respiratoria⁹. El presente artículo tiene como objetivo describir la fragilidad en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, dando a conocer las distintas escalas para su evaluación y las opciones de tratamiento a través de los programas de rehabilitación respiratoria.

CONCEPTO DE FRAGILIDAD

El concepto de fragilidad es un término ampliamente usado en geriatría en donde se define como "un síndrome médico, con múltiples causas y contribuyentes que se caracteriza por disminución de la fuerza, resistencia y reducción de la función fisiológica que aumenta la vulnerabilidad de un individuo de desarrollar una mayor dependencia y/o muerte"¹⁰.

En el campo de la geriatría, está asociado a la pérdida del funcionamiento físico y cognitivo necesario para mantener un estilo de vida independiente. Por otra parte, identifica pacientes con mayor riesgo de caídas, hospitalización e institucionalización¹⁰. La prevalencia de fragilidad aumenta con la edad y está presente en el 10% de los mayores de 65 años y en una cuarta parte de los mayores de 85 años, siendo más común en hombres que en mujeres⁸.

La fragilidad se manifiesta por las deficiencias en la capacidad física, como debilidad muscular, disminución en la velocidad de la marcha, reducción de la destreza y alteraciones en el equilibrio, llevando a un incremento en el sedentarismo, fatigabilidad y pérdida de peso involuntario. Si bien el deterioro físico es la principal característica, la fragilidad considera otras dimensiones, como el estado cognitivo y el bienestar psicológico⁹⁻¹¹.

Fisiopatología de la fragilidad

Los mecanismos que producen fragilidad son múltiples y reflejan la complejidad del proceso de envejecimiento.

En la figura 1, López-Otis et al. proponen nueve características moleculares y celulares de envejecimiento que, a su vez, se ven afectadas por la genética, epigenética y factores ambientales¹². Además de estas nueve características, se incluyen la inactividad física, desnutrición y otras enfermedades relacionadas con la edad como, por ejemplo, demencia y osteoporosis. Ya sea individualmente o en combinación, se cree que estos factores dan como resultado alteraciones patobiológicas como inflamación crónica, senescencia inmune, desregulación endocrina y sarcopenia¹³.

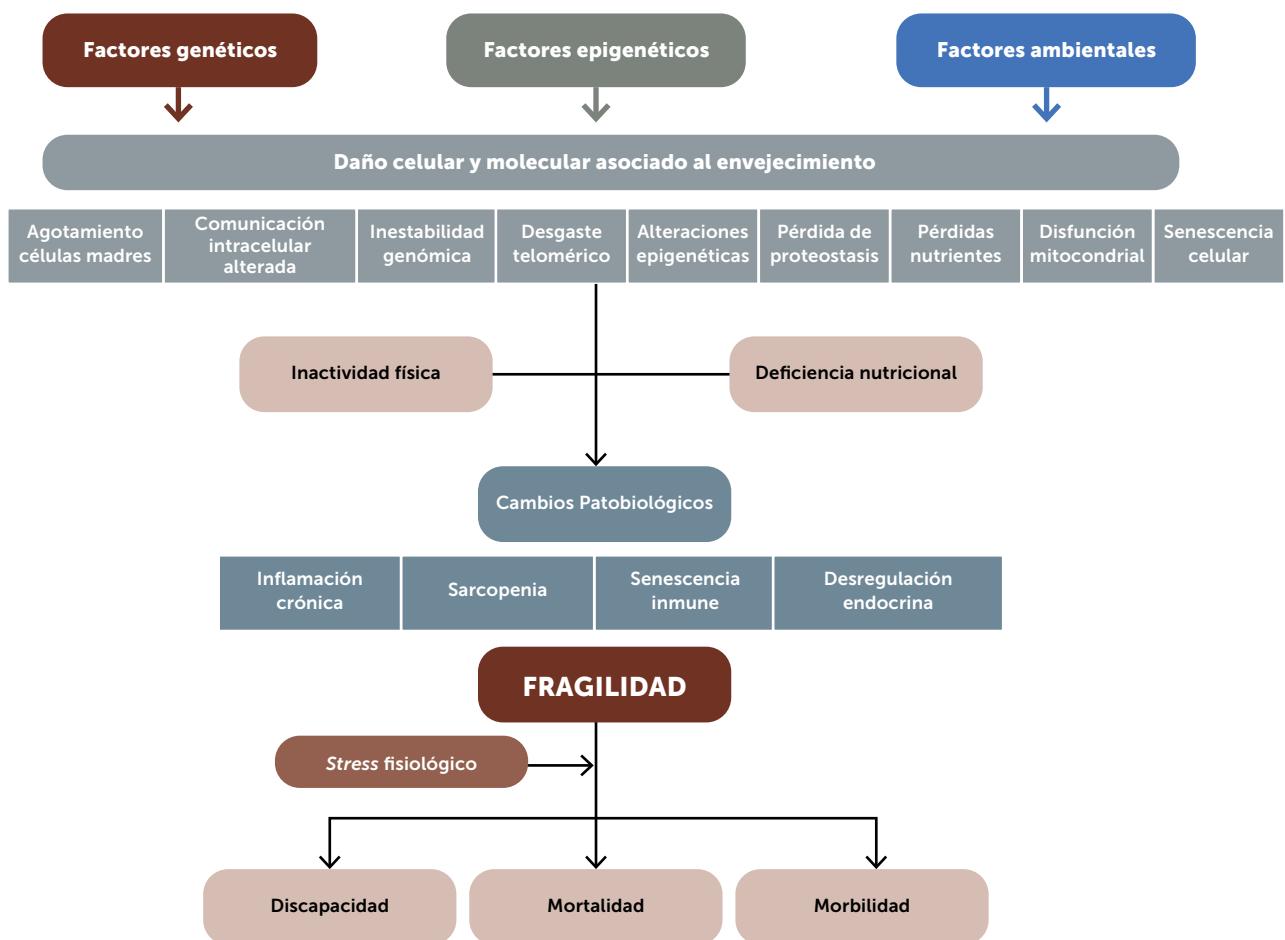
La sarcopenia, se desarrolla por la deficiencia de proteínas, inflamación crónica, desregulación endocrina y atrofia por desuso, los cuales también están asociados con la fragilidad^{14,15}.

Una vez desarrollada la fragilidad, un nuevo factor de estrés pudiese exceder la reserva fisiológica disponible, resultando en discapacidad, morbilidad y muerte¹.

FRAGILIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS

El envejecimiento conlleva una disminución de las reservas biológicas y fisiológicas que dependen del tiempo, lo que resulta en una vulnerabilidad cada vez mayor. Con el tiempo, las células, los tejidos y los órganos pierden su resiliencia y capacidad de adaptarse a factores estresantes. Los pacientes con ERC presentan con frecuencia un envejecimiento biológico más acelerado de lo normal y progresivo, en donde sus síntomas (principalmente disnea y tos) y la mala función pulmonar, reducen el rendimiento físico, generan mala calidad de vida y producen mayor riesgo de mortalidad temprana^{1,9}.

En comparación con adultos mayores sin enfermedad pulmonar crónica, el riesgo de desarrollar fragilidad aumenta en aquellos que sí la tienen³. El reciente meta-análisis de Wang et al., reporta que al menos el 19% de pacientes que padecen de EPOC estable presentan fragilidad³. Muchos factores contribuyen al mayor riesgo de generar fragilidad en esta población, incluidas las comorbilidades, tabaquismo, bajos niveles de actividad física-

Figura 1. Hipótesis genética, molecular y cambios funcionales asociados a la fragilidad.

Adaptado de Lopez-Otin et al.¹², Walston et al.¹³ y Clegg et al.²⁵.

ca, exacerbaciones recurrentes, readmisión hospitalaria, malnutrición y polifarmacia. Por lo tanto, la fragilidad no está limitada a personas de mayor edad, si no que puede presentarse en el contexto de una limitación crónica al flujo aéreo³.

En consecuencia, detectar fragilidad en etapas tempranas, predice de forma independiente muchos resultados adversos relacionados con la salud, incluido el reingreso hospitalario, mayor estancia hospitalaria y mortalidad. Por otra parte, la fragilidad también se asocia con aumento de las exacerbaciones, síntomas y dependencia en las actividades de la vida diaria^{1,16-18}.

La fragilidad es un proceso dinámico y modificable¹⁹. Dentro de los tratamientos, se incluyen la actividad física, el ejercicio y soporte nutricional. Los pacientes con ERC deben ser derivados a programas de rehabilitación respiratoria (RR)⁵.

EVALUACIÓN DE LA FRAGILIDAD

Existen dos grandes modelos para la evaluación de la fragilidad. El primero de ellos, considera la fragilidad como un síndrome biológico, identificable como un fenotipo de fragilidad física. Este modelo, desarrollado por Fried et al.¹¹ es ampliamente usado y cuantifica la fragilidad por la presencia de 3 o más de las siguientes características: pérdida de peso involuntaria, debilidad, fatiga, enlentecimiento y baja actividad física⁹. El segundo modelo, expresa la fragilidad como la proporción de déficit de salud (síntomas, signos, condiciones clínicas, deterioros funcionales y alteraciones de laboratorio) que presenta un individuo al final de una evaluación integral⁹.

De estos dos modelos, surgen una variedad de instrumentos para cuantificar o medir la fragilidad. En pacientes con ERC, los más estudiados y utilizados son: Fenotipo de Fragilidad Fís-

ca^{16,20}, Short Physical Performance Battery (SPPB)²¹, Time Up and Go²², Velocidad de la Marcha en 4 metros²³, Escala de Fragilidad Clínica²⁴ y el Índice de Fragilidad²⁵. En la tabla 1, se describen las

diferentes escalas de medición de fragilidad y su implicancia en enfermedades respiratorias crónicas.

Tabla 1. Ejemplos de escalas validadas para evaluar fragilidad en contexto de enfermedades respiratorias

Medida	Administración	Recursos	Descripción	Puntaje	Efectos
Escala fragilidad clínica	Evaluación clínica	~3-5 min	Incluye descripción física para guiar puntuación de fragilidad. Las puntuaciones se asignan sobre la base de juicio clínico, teniendo en cuenta la aptitud física, síntomas activos de enfermedad y estado cognitivo	1 (muy adecuado) a 9 (enfermo terminal), puntaje >5 indica fragilidad	Predice hospitalización u mortalidad en pacientes con (EPOC)
Índice de fragilidad	Resumen de tabla	~3-5 min	Revisión de >30 ítems en función de la presencia de comorbilidades, síntomas, discapacidades o deficiencias de salud. El número de elementos presentes se expresa como una proporción.	Punto de corte >0,25 define fragilidad	Predice hospitalización y mortalidad en pacientes EPOC y EPID
Velocidad marcha 4 metros	Tarea física única	~5 min cronómetro	Velocidad de la marcha en 4 metros, sobre recorrido plano, sin obstáculos, expresado en m/s.	0,8 m/s indica fragilidad en adultos mayores institucionalizados	Confiable, validado y predictivo de hospitalización y mortalidad en pacientes EPOC y EPID. Sensible a cambio post RP en pacientes con EPOC y EPID
Time Up and Go Test	Tarea física única.	~5 min cronómetro silla	Mide el tiempo en el que demora un participante en levantarse de una silla, caminar hasta un marcador a 3 metros de distancia, girar, regresar a la silla y sentarse nuevamente.	Límite de 10 segundos para adultos mayores institucionalizados y 8 segundos para pacientes EPOC	Confiable y validado para pacientes EPOC y EPID. Sensible a cambio posterior a RP y puede distinguir entre pacientes con EPOC con y sin fragilidad
Fenotipo de fragilidad física	Tarea física múltiple y auto reporte	~8-10 min cronómetro silla dinamómetro cuestionario	Evaluá 5 componentes del fenotipo a través de preguntas de autoinforme sobre pérdida de peso, agotamientos y actividad física; y evaluación de debilidad (fuerza de agarre) y lentitud (velocidad marcha 4 metros)	Puntaje total de 0-5; puntaje >3 indica fragilidad, y puntaje 1 y 2 indica pre fragilidad	Sensible a cambio posterior a RP y predice efectos adversos en pacientes con EPOC. Predice mortalidad en pacientes con EPOC y EPID
Short Physical Performance Battery	Terapia física múltiple	~8-10 min cronómetro silla	Incorpora tres test físicos: balance estático, velocidad de marcha en 4 metros, y 5 sentadillas. Cada uno con puntaje 0-4, máximo de 12 puntos	Puntaje <7 indica fragilidad, 8-9 indica pre fragilidad.	Sensible a cambio posterior a RP en pacientes con EPOC y EPID. Predice mortalidad en EPOC

Abreviaciones: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; RP: rehabilitación pulmonar.

REHABILITACIÓN RESPIRATORIA Y FRAGILIDAD

La rehabilitación respiratoria se define como “una intervención integral, basada en la evaluación exhaustiva del paciente, seguida de terapias adaptadas, que incluyen, entre otros, entrenamiento físico, educación y cambio de hábito, diseñados para mejorar el estado físico y sicológico de paciente en ERC”⁷.

Hoy en día, la RR es un elemento esencial en el tratamiento de pacientes con ERC. Dentro de los componentes centrales se incluye la evaluación personalizada; entrenamiento estructurado y progresivo y medidas de educación y autocuidado; las cuales son impartidos por el equipo multidisciplinario de profesionales de la salud⁷.

Los principios fundamentales para la prescripción del ejercicio (es decir, prescripción personalizada, intensidad, duración y frecuencia) no son diferentes para esta población. Sin embargo, se deben considerar los síntomas y comorbilidades de cada individuo⁷. Muchos de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas que presentan fragilidad no toleran el ejercicio de manera continua ya que se encuentran limitados por la disnea y fatiga. Es por esto, que existen diferentes modalidades de entrenamiento que permiten una mejor tolerancia a la intensidad y duración del ejercicio. Dentro de ellas, se puede encontrar el entrenamiento a intervalos²⁶, aporte de oxigenoterapia adicional, uso de ventilación mecánica no invasiva^{27,28} y estimulación eléctrica neuromuscular^{29,30} los cuales reducen la carga sobre los síntomas respiratorios y mejoran la tolerancia al ejercicio.

La alteración del equilibrio y la reducción en la velocidad de la marcha, son los principales componentes de fragilidad física, además de ser un fuerte predictor de caídas. Por lo tanto, deben ser consideradas al momento de planificar el entrenamiento. La disminución de la actividad física y la debilidad muscular, condicionan estas alteraciones, sin embargo, factores psicosociales

como ansiedad y desorientación también contribuyen a esta condición^{7,9,12}.

La participación en programas de RR reduce la disnea; incrementa la capacidad de ejercicio; mejora la calidad de vida relacionada a la salud y función emocional; brinda apoyo emocional; y, para pacientes que padecen de EPOC reduce la admisión hospitalaria y riesgo de mortalidad posterior a exacerbación^{7,31-35}.

Los pacientes con fragilidad tienen más probabilidades de deteriorarse entre el momento de la evaluación y el inicio de un programa de rehabilitación, por lo tanto, debe ser prioridad comenzar con la actividad física^{7,9,33}.

Existen diferentes modelos de rehabilitación pulmonar, que van desde programas hospitalarios, centros ambulatorios e incluso mediante telerehabilitación. La elección dependerá de cada paciente y debe ser de mutuo acuerdo con el equipo de rehabilitación, considerando siempre la evaluación, prescripción individualizada y educación³⁵.

CONCLUSIONES

La fragilidad es un síndrome altamente estudiado y se encuentra relacionado a pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Por otra parte, la rehabilitación pulmonar aborda y reduce la fragilidad, por lo tanto, la presencia de ella no debería limitar el acceso a programas de ejercicio.

La prescripción del ejercicio debe considerar la presencia de síntomas, así también como las comorbilidades. La integración de un equipo multidisciplinario es fundamental para mejorar la participación y los resultados de los pacientes, principalmente en términos de calidad de vida.

Conflicto de interés

La autora no declara conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer JP, Lederer DJ, Baldwin MR. Frailty in Pulmonary and Critical Care Medicine. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(8):1394-1404. doi: 10.1513/AnnalsATS.201512-833FR
2. Guler SA, Ryerson CJ. Frailty in patients with interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(5):449-456. doi: 10.1097/MCP.0000000000000692
3. Wang L, Zhang X, Liu X. Prevalence and clinical impact of frailty in COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):164.
4. Lee SY, Nyunt MSZ, Gao Q, Gwee X, Chua DQL, Yap KB, et al. Co-occurrence of Physical Frailty and COPD and Association With Disability and Mortality: Singapore Longitudinal Ageing Study. *Chest*. 2022;161(5):1225-1238. doi: 10.1016/j.chest.2021.12.633
5. Rochester CL, Alison JA, Carlin B, Jenkins AR, Cox NS, Bauldoff G, et al. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):e7-e26. doi: 10.1164/rccm.202306-1066ST

6. Labaki WW, Han MK. Chronic respiratory diseases: a global view. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):531-533. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30157-0
7. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al.; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-e64. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(12):1570.
8. Bone AE, Hepgul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. 2017;14(1):85-99. doi: 10.1177/1479972316679664
9. Maddocks M, Brighton LJ, Alison JA, Ter Beek L, Bhatt SP, Brummel NE, et al. Rehabilitation for People with Respiratory Disease and Frailty: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(6):767-780. doi: 10.1513/AnnalsATS.202302-129ST
10. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14: 392-397.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M156. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146
12. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001
13. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):991-1001. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x
14. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:192. doi: 10.3389/fnagi.2014.00192
15. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):547-558. doi: 10.1093/gerona/glu010
16. Kennedy CC, Novotny PJ, LeBrasseur NK, Wise RA, Sciurba FC, Benzo RP. Frailty and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(2):217-224. doi: 10.1513/AnnalsATS.201803-175OC
17. Yee N, Locke ER, Pike KC, Chen Z, Lee J, Huang JC, et al. Frailty in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Exacerbations and Hospitalizations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1967-1976. doi: 10.2147/COPD.S245505
18. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, McQueenie R, Lee D, Gallacher KI, et al. Examining patterns of multimorbidity, polypharmacy and risk of adverse drug reactions in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional UK Biobank study. *BMJ Open*. 2018;8(1):e018404. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018404
19. McDonald VM, Osadnik CR, Gibson PG. Treatable traits in acute exacerbations of chronic airway diseases. *Chron Respir Dis*. 2019;16:1479973119867954. doi: 10.1177/1479973119867954
20. Luo J, Zhang D, Tang W, Dou LY, Sun Y. Impact of Frailty on the Risk of Exacerbations and All-Cause Mortality in Elderly Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Interv Aging*. 2021;16:593-601. doi: 10.2147/CIA.S303852
21. Fermont JM, Mohan D, Fisk M, Bolton CE, Macnee W, Cockcroft JR, et al.; ERICA consortium. Short physical performance battery as a practical tool to assess mortality risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing*. 2021;50(3):795-801. doi: 10.1093/ageing/afaa138
22. Albaratti AM, Gale NS, Munney MM, Reid N, Cockcroft JR, Shale DJ. The Timed Up and Go test predicts frailty in patients with COPD. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2022;32(1):24. doi: 10.1038/s41533-022-00287-7
23. Walsh JA, Barker RE, Kon SSC, Jones SE, Banya W, et al. Gait speed and adverse outcomes following hospitalised exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2021;58(5):2004047. doi: 10.1183/13993003.04047-2020
24. Zhang D, Tang W, Dou LY, Luo J, Sun Y. Four different frailty models predict health outcomes in older patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):57. doi: 10.1186/s12877-022-02750-z
25. Clegg A, Rogers L, Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age Ageing*. 2015;44(1):148-152. doi: 10.1093/ageing/afu157
26. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, Hill K, Dolmage TE, Mathur S, Brooks D. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease--a systematic review. *Thorax*. 2010;65(2):157-164. doi: 10.1136/thx.2009.123000
27. Dennis CJ, Menadue C, Schneeberger T, Leitl D, Schoenheit-Kenn U, Hoyos CM, et al. Bilevel Noninvasive Ventilation During Exercise Reduces Dynamic Hyperinflation and Improves Cycle Endurance Time in Severe to Very Severe COPD. *Chest*. 2021;160(6):2066-2079. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.050
28. Menadue C, Piper AJ, van 't Hul AJ, Wong KK. Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD007714. doi: 10.1002/14651858.CD007714.pub2
29. Maddocks M, Nolan CM, Man WD, Polkey MI, Hart N, Gao W, et al. Neuromuscular electrical stimulation to improve exercise capacity in patients with severe COPD: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(1):27-36. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00503-2
30. Hill K, Cavalheri V, Mathur S, Roig M, Janaudis-Ferreira T, Robles P, et al. Neuromuscular electrostimulation for adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD010821. doi: 10.1002/14651858.CD010821.pub2
31. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):CD003793. doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3
32. Granger CL, Morris NR, Holland AE. Practical approach to establishing pulmonary rehabilitation for people with non-COPD diagnoses. *Respirology*. 2019;24(9):879-888. doi: 10.1111/resp.13562
33. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005305. doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub4
34. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA*. 2020;323(18):1813-1823. doi: 10.1001/jama.2020.4437
35. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey C, ZuWallack R, et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):e12-e29. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-146ST