Ventilación no invasiva como coadyuvante al ejercicio en pacientes con enfermedad respiratoria crónica: efectos fisiológicos e implicancia clínica

Ilgo. Iván Rodríguez^{1,2}, Dr. Daniel Zenteno^{1,3}

¹ Unidad de Ventilación Mecánica Prolongada, Servicio de Pediatría. Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente. Concepción. Chile.

² Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud Universidad San Sebastián, Concepción. Chile.

³ Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Chile.

NONINVASIVE VENTILATION DURING EXERCISE IN PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY DISEASE

Noninvasive ventilation (NIV) has been widely used for the treatment of acute and chronic respiratory diseases (CRD) in both adults and children. In the rehabilitation setting, NIV has shown a positive impact in improving exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, there are no data regarding its efficiency in children with CRD. In this article we reviewed the pathophysiological aspects about the origin of the ventilatory constraints during exercise in patients with COPD justifying the inclusion of ventilatory assistance in training protocols; also we presented recommendations for proper incorporation of ventilatory therapy in rehabilitation. The purpose of this review is to provide data for the design of future studies to evaluate the applicability of this therapeutic strategy for children with chronic respiratory disease.

Key words: Noninvasive mechanical ventilation, exercise, children, chronic respiratory disease.

RESUMEN

La asistencia ventilatoria no invasiva (VNI) ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de enfermedades respiratorias agudas y crónicas, tanto en adultos como en población infantil. En el contexto de la rehabilitación, la VNI ha mostrado un impacto positivo al mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). No obstante, no existen datos respecto a su eficiencia en niños con enfermedades respiratorias crónicas. En el presente texto se revisan los aspectos fisiopatológicos que sustentan el origen de la limitación ventilatoria al ejercicio, presente en los pacientes con EPOC, y que justifican la incorporación de la asistencia ventilatoria a los protocolos de entrenamiento. Por otro lado, se presentan recomendaciones para una apropiada incorporación de la terapia ventilatoria a la rehabilitación. El propósito de la presente revisión es proporcionar datos para el diseño de futuros estudios que evalúen la aplicabilidad de esta estrategia terapéutica a niños con enfermedades respiratorias crónicas.

Palabras clave: Ventilación no invasiva, ejercicio, niños, enfermedad respiratoria crónica.

INTRODUCCIÓN

La asistencia ventilatoria no invasiva (VNI) es la aplicación de soporte ventilatorio sin necesidad de una vía aérea artificial. Puede ser entregada a través de una máscara oronasal, nasal, introductores nasales, entre otras, con el fin de evitar la intubación o traqueostomía⁽¹⁾. En el paciente adulto con

enfermedad aguda, las principales indicaciones de VNI son la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), falla cardíaca congestiva y neumonía en inmunosuprimido⁽²⁻⁴⁾. Por su parte, en pediatría se ha incrementado su empleo para el tratamiento inicial de la crisis asmática, bronquiolitis aguda e insuficiencia respiratoria hipoxémica⁽⁵⁾. En los pacientes con enfermedad respiratoria crónica (ERC), la terapia ventilatoria se indica principalmente para el tratamiento de la hipoventilación nocturna por diversas causas. Esto permite evitar las complicaciones respiratorias, mejora la calidad de vida y aumenta la sobrevida en pacientes con ERC⁽⁶⁻⁹⁾.

En el campo de la rehabilitación, la VNI ha sido ampliamente utilizada con el propósito de mitigar el aumento en la disnea y retardar la aparición de fatiga muscular respiratoria durante la realización de ejercicio de resistencia, optimizando los beneficios del entrenamiento en pacientes adultos con enfermedad respiratoria crónica⁽¹⁰⁾.

En los últimos años, los conceptos vinculados a la mecáni-

Correspondencia:

Ilgo. Iván Rodríguez Núñez.

Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián.

Lientur n° 1457. Concepción, Chile.

Fono: 041-2400160

Email: ilgo.ivanronu@gmail.com

Conflicto de interés: Los autores de la revisión declaran no poseer conflicto de interés.

ISSN 0718-3321 Derechos reservados.

ca ventilatoria, repercusión fisiológica del trabajo respiratorio y fatiga de músculos ventilatorios durante el ejercicio han sido materia de amplio estudio. No obstante, son escasos los reportes que abordan este tema de manera integrada con las bases fisiológicas de la respuesta cardiorrespiratoria al ejercicio.

Los objetivos de esta revisión son: 1) describir la respuesta ventilatoria durante el ejercicio en pacientes con ERC; 2) analizar la evidencia actual respecto a los efectos de la VNI como coadyuvante al ejercicio en este grupo de pacientes y 3) proporcionar las bases para su aplicación clínica como coadyuvante en protocolos de rehabilitación.

CINEMÁTICA VENTILATORIA DURANTE EL EJERCICIO

En sujetos sanos, el músculo diafragma constituye el motor primario de la inspiración en reposo, cuyo acortamiento permite el ingreso del 65 a 70% del volumen corriente inspirado⁽¹¹⁾. Adicionalmente, se ha observado que desde el reposo hasta el 70% del trabajo máximo (W_{max}) la presión diafragmática aumenta 2 veces, la velocidad de acortamiento 6,5 veces y el trabajo diafragmático 13 veces, lo que demuestra su rol como un generador de flujo durante el ejercicio⁽¹²⁻¹⁴⁾. Del mismo modo, durante las maniobras ventilatorias máximas (por encima del 70% de la ventilación voluntaria máxima [VVM] se produce un cambio en el patrón de reclutamiento muscular caracterizado por aumento de la actividad de la musculatura inspiratoria intercostal en desmedro del diafragma. Esto hace que los músculos inspiratorios de la parrilla costal sean los responsables de mantener el volumen corriente durante la respiración rápida y superficial, patrón característico a intensidades moderadas y altas de ejercicio⁽¹⁵⁾.

Por otro lado, los volúmenes pulmonares operativos sufren modificaciones durante el ejercicio. Al aumentar la intensidad del ejercicio, se incrementa el volumen pulmonar al final de la inspiración (VPFI) y disminuye el volumen pulmonar al final de la espiración (VPFE). Esto hace que el diafragma se contraiga desde un estado de pre elongación mayor, fenómeno

que va en directo beneficio de la eficacia fisiológica de su contracción; y adicionalmente, permite a los sujetos sanos aumentar la ventilación (VE) durante el ejercicio (más de 20 veces el valor de reposo) sin experimentar un significativo apremio respiratorio (Figura 1)^(16,17).

CONSIDERACIONES DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA

Tanto la limitación al flujo espiratorio como la alta demanda ventilatoria durante el ejercicio dan origen a la hiperinsuflación dinámica (HD) y la consecuente limitación ventilatoria en el paciente EPOC^(18,19); las disminuciones en la Capacidad Inspiratoria (CI) reflejan aumentos progresivos en el VPFE conforme aumenta la ventilación minuto durante el ejercicio incremental⁽²⁰⁾. Este cambio funcional desplaza el desarrollo del volumen corriente hacia el extremo superior derecho de la curva de distensibilidad del sistema respiratorio, produciendo una excesiva carga elástica y un mayor trabajo respiratorio, constituyendo el fundamento mecánico de la disnea excesiva experimentada por estos pacientes durante el esfuerzo (Figura 1)⁽²¹⁾.

Se ha observado recientemente que la hiperinsuflación en reposo y ejercicio se incrementa proporcionalmente a la severidad de la enfermedad, del mismo modo, la tasa de caída de la CI durante el ejercicio es mayor cuanto más severa es la enfermedad; además, el porcentaje del valor predicho de VEF_1 (% VEF_1) y CI de reposo muestran correlación significativa con la tasa de trabajo máximo y consumo máximo de oxígeno (VO_2 peak). Esto los transforma en variables predictoras de la capacidad de ejercicio en este grupo de pacientes⁽¹⁹⁾.

Como consecuencia de esta limitación mecánica se producen alteraciones de la relación ventilación-perfusión que conducen a retención de CO_2 y disminución en la saturación de oxígeno durante el ejercicio⁽²²⁾. En adición a esto, las caídas de la precarga ventricular derecha, como consecuencia de la presión positiva al final de la espiración intrínseca (PEEPi) gatillada por el aumento del VPFE, afectan severamente la función hemodinámica del paciente, comprometiendo de manera significativa su rendimiento durante el ejercicio⁽²³⁾.

Figura 1. Cambio en los volúmenes pulmonares operativos durante el ejercicio incremental en sujetos sanos y pacientes EPOC. EELV: Volumen pulmonar al final de la espiración; EILV: Volumen pulmonar al final de la inspiración; Rrs: Volumen de relajación del sistema respiratorio; RV: Volumen residual; TLC: Capacidad pulmonar total (Autorizada la reproducción de la figura por Dr. Denis O'Donnell, Referencia 21).

FATIGA DE LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS DURANTE EL EJERCICIO Y SU IMPACTO EN EL RENDIMIENTO FÍSICO

En sujetos sanos, la demanda ventilatoria impuesta por el desarrollo de ejercicio a altas intensidades (por sobre el 80% del $\text{VO}_2\text{máx}$) genera una severa fatiga diafragmática, trayendo como consecuencia una respuesta refleja gatillada por el aumento del tono simpático en los músculos activos^(24,25). Este fenómeno resulta en un aumento de la resistencia vascular periférica, vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo muscular periférico, lo que disminuye significativamente el umbral de fatiga del sistema muscular y disminuye el rendimiento durante el ejercicio (Figura 2)⁽²⁶⁻²⁸⁾.

El paciente EPOC, por su parte, debido al aumento del PEEPi y disminución en la *compliance* dinámica, experimenta un mayor nivel de trabajo respiratorio a cualquier nivel de intensidad⁽²⁹⁾. Esto pudiese ser constitutivo de fatiga muscular respiratoria. No obstante, dado los múltiples aspectos fisiopatológicos que sustentan el deterioro funcional asociado a la limitación ventilatoria, la caída del rendimiento físico pudiese ser también gatillada por la aparición de HD previo a la fatiga de los músculos respiratorios⁽³⁰⁾. En esta línea, se ha observado recientemente, en pacientes obesos y con EPOC en estadio severo, la presencia de fatiga muscular inspiratoria y espiratoria posterior a un protocolo de ejercicio submáximo, lo que fue asociado a limitación ventilatoria y fatiga de cuádriceps posterior al protocolo. Adicionalmente, se demostró que la aplicación de ventilación asistida proporcional pudo mitigar la aparición de fatiga tanto en los músculos respiratorios como en los cuádriceps⁽³¹⁾. Futuros estudios deben ser diseñados para dilucidar fehacientemente esta asociación.

Si bien es cierto, la fatiga muscular respiratoria no ha demostrado ser el generador principal de la limitación al ejercicio en este grupo de pacientes, existe consenso en que contribuye significativamente a los factores mecánicos que, en conjunto a la HD, conforman los mecanismos fisiopatológicos

de la limitación ventilatoria durante el ejercicio en pacientes con ERC. En esta línea, con el objetivo de limitar la HD y atenuar el aumento del trabajo de los músculos respiratorios, surge la ventilación no invasiva como herramienta coadyuvante a la ejecución del ejercicio.

En los siguientes párrafos se analizará la evidencia disponible en relación a los efectos de la VNI sobre las respuestas y adaptaciones al ejercicio en pacientes con EPOC. Adicionalmente, se expresarán recomendaciones respecto a los aspectos técnicos y metodológicos a considerar a la hora de implementar esta estrategia de rehabilitación.

VENTILACIÓN NO INVASIVA DURANTE EL EJERCICIO. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA ACTUAL

La comprensión aislada de la fisiopatología de una enfermedad es insuficiente para el desarrollo de una práctica clínica de calidad; por ende, la medicina basada en evidencia (MBE) ha adquirido especial importancia en el campo de la salud, puesto que ayuda a tomar decisiones fundamentadas⁽³²⁾. En el escenario de terapia, las revisiones sistemáticas (RS) constituyen uno de los niveles más alto de evidencia puesto que incrementan el poder estadístico, la precisión de las estimaciones y la consistencia de sus conclusiones; gracias a que combinan los resultados de diversos estudios primarios, de preferencia ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria, que son ponderados según su calidad metodológica y, si poseen niveles de homogeneidad aceptables ($I^2 < 50\%$), meta-analizados⁽³³⁻³⁴⁾.

Considerando lo precedentemente planteado, Ricci y cols⁽³⁵⁾, publicaron recientemente la única revisión sistemática con meta-análisis y meta-regresión existente hasta el momento, cuyo objetivo fue evaluar el efecto fisiológico de la VNI durante el ejercicio y el impacto de su implementación sobre el resultado de la rehabilitación. En la revisión se consideraron

Figura 2. Representación esquemática de las consecuencias fisiológicas producidas por la fatiga muscular respiratoria inducida por ejercicio. *Reflejo metabólico:* La fatiga de los músculos inspiratorios gatilla una descarga aferente de neuronas tipo III y IV a través del nervio frénico, generando como respuesta una descarga simpática eferente sobre las arteriolas de los miembros inferiores. Esto produce vasoconstricción en músculos activos, disminución del transporte de O_2 y caída en el rendimiento físico.

estudios primarios que respondieran a la pregunta ¿Cuál es la mejor opción terapéutica entre ejercicio asistido con VNI y entrenamiento sin VNI o con placebo, en pacientes EPOC estables en términos de producción de lactato, frecuencia cardíaca, rendimiento físico y variables respiratorias? La calidad metodológica de los artículos primarios fue revisada por dos evaluadores independientes, con la escala *PEdro* (Physiotherapy Evidence Database). Posteriormente, y una vez extraídos los datos se llevó a cabo el procedimiento meta-analítico a través del modelo de efectos aleatorios (si I^2 era $> 50\%$) y modelo de efectos fijos (si I^2 era $< 50\%$). Finalmente se analizaron 8 artículos, todos ensayos controlados, catalogados con una calidad metodológica entre 6 y 8 con la escala Pedro (cuyo rango de puntaje oscila entre 0 y 11). Finalmente, en la síntesis de sus resultados, se observa que no existe diferencia significativa para la variable frecuencia cardíaca, lactato y VO_2 durante el ejercicio, al comparar el entrenamiento asistido con VNI versus placebo. Sin embargo, al comparar los resultados posteriores al protocolo de rehabilitación, se observan mejoras en la carga de trabajo, frecuencia cardíaca y consumo de oxígeno. Por otra parte, el resultado de la meta-regresión mostró la existencia de asociación entre el tiempo de entrenamiento con VNI y la modificación de todas las variables estudiadas. Esto demuestra que la magnitud del efecto es “dosis-dependiente”, es decir, a mayor duración del ejercicio con VNI mayores serán sus ganancias posteriores a la rehabilitación.

VNI DURANTE EL EJERCICIO: DE LA TEORÍA A LA PRÁCTICA

Consideraciones del equipo

Desde el punto de vista técnico, los equipos de ventilación no invasiva presentan ciertas características que vale la pena considerar a la hora de iniciar la terapia ventilatoria durante el ejercicio. En primer lugar, el equipo de ventilación debe ser capaz de suplir toda la demanda de flujo inspiratorio generada durante el desarrollo del ejercicio. Si asumimos que durante el ejercicio es posible incrementar el flujo inspiratorio 4 a 5 veces por encima del flujo basal, la VNI debe ser capaz de proporcionar, al menos, 200 a 250 L/min de flujo durante el ciclo respiratorio. Respecto a las fugas, sabemos que los sistemas de VNI administrados a través de una sola rama deben permitir un cierto nivel de fuga que, cuando no supera cierto umbral (50 L/min), es adecuadamente compensada por el equipo. En un estudio realizado por nuestro grupo⁽³⁶⁾, observamos que el nivel de fuga se incrementa de manera proporcional al aumento de la carga de trabajo realizado en cicloergometro, lo que se correlaciona de manera inversa con el volumen corriente operativo que recibe el sujeto, comprometiendo significativamente su rendimiento físico. Por este motivo, creemos que, por una parte los equipos seleccionados para este propósito deben tener una alta capacidad de entrega de flujo y, por otra un sistema de compensación de fugas adecuado con el propósito de mantener los volúmenes y flujos en niveles que permitan suplir la demanda impuesta por el sistema respiratorio en ejercicio⁽³⁶⁾.

MODOS VENTILATORIOS Y PARÁMETROS DE PROGRAMACIÓN

Considerando que durante el ejercicio el centro respiratorio es estimulado gracias al estrés metabólico al que son expuestos los sistemas fisiológicos, los modos ventilatorios “a demanda” son los más recomendados. En equipos de VNI las modalidades *Spont* (S) o *Spont/Timed* (S/T) han sido bien toleradas por los pacientes y sujetos sanos en ejercicio⁽³⁵⁻³⁶⁾. Por otra parte, la ventilación asistida proporcional y las modalidades bi-niveladas han sido las que han mostrado mejores efectos sobre la tolerancia al ejercicio, gracias al efecto beneficioso de la presión inspiratoria sobre el trabajo inspiratorio y la presión espiratoria sobre la HD⁽³⁵⁾. En relación a los parámetros de programación, no existen guías de procedimiento publicadas; por lo cual se sugiere realizar un protocolo de titulación de la ventilación durante el ejercicio incremental, iniciando con un diferencial (IPAP-EPAP) de al menos 4 cmH₂O para luego incrementar en 2 cmH₂O el nivel de IPAP por cada 1 cmH₂O de incremento del EPAP. Si el paciente es usuario de VNI domiciliaria, recomendamos iniciar con los parámetros de programación establecidos en domicilio; de lo contrario se sugiere iniciar con los niveles de presión mínimo permitidos por el equipo e incrementarlos de manera progresiva (como se detalló previamente) hasta lograr un adecuado bienestar ventilatorio.

MÁSCARA

Tanto la interfase nasal como oronasal han sido empleadas para administrar la VNI durante el ejercicio, con resultados similares en cuanto a la tolerancia y rendimiento. Recientemente nuestro grupo de investigación realizó un estudio comparativo, en jóvenes sanos para evaluar las diferencias entre el uso de máscara nasal y oronasal durante un protocolo de ejercicio incremental. La nasal permitiría atenuar más eficientemente el incremento de la disnea sin cambios significativos en el ritmo cardíaco y saturación (Figura 3) (observaciones no publicadas).

CONCLUSIONES

La EPOC ha sido la enfermedad más ampliamente estudiada en cuanto a la limitación ventilatoria y los efectos de la VNI durante los períodos de entrenamiento, razón por la cual, es posible establecer conclusiones respecto a los beneficios de esta estrategia de rehabilitación en este grupo de pacientes. No obstante, las bases fisiopatológicas de la limitación ventilatoria durante el ejercicio y el impacto de la descarga de los músculos respiratorios ha sido escasamente estudiado en niños con ERC. En Chile, contamos con una alta prevalencia de niños con diagnóstico de bronquiolitis obliterante post infecciosa con indicación de rehabilitación pulmonar que presumiblemente presenten características similares a la EPOC, en cuanto a los elementos que dan origen a la limitación ventilatoria durante el ejercicio, transformándolos en candidatos potenciales para adoptar esta estrategia de entrenamiento.

Figura 3. Magnitud de la caída de la percepción de disnea durante el ejercicio asistido con Ventilación No Invasiva, a través de máscara nasal y oronasal. En la figura se observa la magnitud de la caída de la disnea durante el ejercicio incremental a 25 watts, 50 watts, 75 watts, 100 watts y 125 watts (Autorizada la reproducción de la Figura por Kga. Tania Contreras, observaciones no publicadas).

Por este motivo, futuros estudios son necesarios para dilucidar fehacientemente estas hipótesis.

REFERENCIAS

1. Maquilón C. Consenso chileno de ventilación no invasiva. *Rev Chil Enf Respir* 2008; 24: 175-6.
2. Ram F, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004104.
3. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD005351.
4. Razlaf P, Pagst D, Mohr M, et al. Non-invasive ventilation in immunosuppressed patients with pneumonia and extrapulmonary sepsis. *Respir Med* 2012; 106: 1509-16.
5. Najaf-Zadeh A, Leclerc F. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in children: a concise review. *Ann Intensive Care* 2011; 26: 1-15.
6. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; 60: 1019-24.
7. Annane D, Orlikowski D, Chevret S, Chevolet JC, Raphaël JC. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001941.
8. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 293-306.
9. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD002769.
10. Corner E, Garrod R. Does the addition of non-invasive ventilation during pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease augment patients outcome in exercise tolerance? A literature review. *Physiother Res Int* 2010; 15: 5-15.
11. Gáldiz I. Función de los músculos respiratorios en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 275-85.
12. Ward ME, Ward JW, Macklem PT. Analysis of human chest wall motion using a two-compartment rib cage model. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1338-47.
13. Sanna A, Bertoli F, Misuri G, et al. Chest wall kinematics and respiratory muscle action in walking healthy humans. *J Appl Physiol* 1999; 87: 938-46.
14. Aliverti A, Duranti C, Ferrigno G, et al. Human respiratory muscle action and control during exercise. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1256-69.
15. Illi S, Hostettler S, Aliverti A, Spengler Ch. Compartmental chest wall volume changes during volitional hyperpnea with constant tidal volume in healthy individuals. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 185: 410-5.
16. Vogiatzis I, Aliverti A, Golemati S, et al. Respiratory kinematics by optoelectronic plethysmography during exercise in men and women. *Eur J Appl Physiol* 2005; 93: 581-7.
17. Guenette J, Witt J, McKenzie D, Road J, Sheel W. Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men and women. *J Physiol* 2007; 581: 1309-22.
18. Laveneziana P, Parker Ch, O'Donnell D. Ventilatory constraints and dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 1225-38.
19. O'Donnell D, Guenette J, Maltais F, Webb K. Decline of resting inspiratory capacity in COPD. The impact on breathing pattern, dyspnea and ventilatory capacity during exercise. *Chest* 2012; 141: 753-62.
20. Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory capacity during exercise: Measurement, analysis and interpretation. *Pulm Med* 2013; 2013: 956081.
21. O'Donnell D, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: Mechanical factors. *COPD* 2007; 4: 225-36.
22. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 663-8.
23. Cuttica MJ, Shah SJ, Rosenberg SR, et al. Right heart structural changes are independently associated with exercise capacity in non-severe COPD. *Plos One* 2011; 6: e29069.
24. Johnson BD, Babcock MA, Suman OE, Dempsey JA. Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J Physiol* 1993; 460: 385-405.
25. Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *J Physiol* 2001; 537 (Pt 1): 277-89.
26. Romer L, Lovering A, Haverkamp H, Pegelow D, Dempsey

- J. Effect of inspiratory muscle work on peripheral fatigue of locomotor muscles in healthy humans. *J Physiol* 2006; 571: 425-39.
27. Katayama K, Iwamoto E, Ishida K, Koike T, Saito M. Inspiratory muscle fatigue increases sympathetic vasomotor outflow and blood pressure during submaximal exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302: R1167-75.
28. Romer L, Polkey M. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J Appl Physiol* 2008; 104: 879-88.
29. Sliwinski P, Kaminski D, Zielinski J, Yan S. Partitioning of the elastic work of inspiration in patients with COPD during exercise. *Eur Respir J* 1998; 11: 416-21.
30. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Sharma GK. Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 118-23.
31. Amann M, Regan M, Kobitany M, et al. Impact of pulmonary system limitation on locomotor muscle fatigue in patients with COPD. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299: R314-24.
32. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
33. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N; Grupo MINCIR (Metodología e Investigación en Cirugía). Systematic reviews of the literature: what should be known about them. *Cir Esp* 2013; 91: 149-55.
34. Manterola C, Zavando D, Grupo MINCIR. Cómo interpretar los "Niveles de evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir* 2009; 61: 582-95.
35. Ricci C, Terzoni S, Gaeta M, Sorgente A, Destrebecq A, Giglioth F. Physical training and non-invasive ventilation in stable chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis and meta-regression. *Respir Care* 2013; Epub Ahead of Print.
36. Rodríguez I, Arriagada R, Contreras T, Baez C. Influencia de la ventilación mecánica no invasiva sobre la carga cardiorrespiratoria en ejercicio. *Kinesiología* 2011; 3: 20-2637.