

CAPITULO 20

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Jacinto Eugenio Pérez Ramírez 0000-0002-3685-1590 

Docente, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.
eugenioperezr@hotmail.com jacinto.perez@ucacue.edu.ec

Pablo Segundo Salinas Vázquez 0000-0002-1610-4926 

Docente, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.
psalinasv@ucacue.edu.ec

María Gabriela Vizñay Guzmán 0000-0002-2885-2358 

Docente Técnico de prácticas, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.
maria.vizhnay@ucacue.edu.ec

I. INTRODUCCIÓN

Esta patología se describe por una restricción crónica del flujo de aire, su evolución clínica es heterogénea ya que se debe a alteraciones a nivel alveolar ocasionadas por exposición agentes nocivos, esta entidad puede ser reversible de forma parcial. (1)(2)(3)

Debido a su alta tasa de morbilidad se considera como un problema de salud pública, ocupando a nivel mundial el tercer casillero.(1)

Según el estudio Platino se encontró una prevalencia del 16.9% en aquellas personas con una edad superior a los 40 años con antecedentes de hábitos tabáquicos versus 29.3% a 48% en aquellos fumadores activos, convirtiéndose este hábito en un factor de riesgo. (3)

Se encontró una prevalencia variable en el estudio Crónicas el cual asociaba a esta patología con el antecedente de tuberculosis; finalmente el estudio PUMA analizó tanto el sub diagnóstico como diagnóstico erróneo en Latinoamérica con una prevalencia del 15.5%. (1)

Factores de riesgo

Tabaquismo a mayor exposición mayor probabilidad de desarrollar EPOC. (1)

Desarrollo y crecimiento pulmonar.

Exposición a gases y/o combustibles: el 50% de hogares aún utiliza combustibles de biomasa, además que en nuestra sierra rural existen familias que cocinan con leña, y exposición a fábricas industriales que no cumplen con el requerimiento mínimo en su seguridad industrial. (1) (2)

Edad y sexo: se evidencia un aumento en la incidencia y prevalencia en mujeres, sin embargo, en hombres las cifras siguen manteniéndose, se debe tomar en cuenta que mientras más extrema sea la edad mayor será el riesgo. (1,2)

Tuberculosis: existe una prevalencia del 69% de casos de EPOC.

Infecciones respiratorias previas como resultado de una función pulmonar reducida.

(2)

Factores genéticos: alrededor del 1 y 2% de los casos. (1)

VIH: se encontró una prevalencia del 10.5%. (1)

Al hablar de prevención anotaremos que la administración de las vacunas antigripal y antineumocócica reducen notablemente el ingreso hospitalario en los pacientes con EPOC grave. (4)

El enfoque preventivo debe ser integral incluso la familia juega un papel importante es por ello que se debe educar de forma conjunta con el paciente con la finalidad de lograr adherencias al tratamiento y evitar exacerbaciones, además de que en los casos de gravedad es necesaria la presencia de un cuidador. (5) (6)

Finalmente es importante señalar que la presencia de patologías existentes influye dentro del manejo en cada paciente, además que ayudan para levantar un pronóstico, sobre todo en aquellos pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus. (4)

Patogenia

Se produce una inflamación crónica, toxicidad por inhalación de gases y otras partículas, produciendo una liberación de citocinas, activación de los macrófagos, generando así respuesta del estrés oxidativo que termina en el daño pulmonar, puede también producirse una eosinofilia que alerta la exacerbación. (1)

Ante estos mecanismos la afección del bronquio es evidente contribuyendo así a la obstrucción de la vía respiratoria, además del mecanismo vagal que produce aumento de moco, cabe recalcar que esta obstrucción puede a veces revertirse, mediante apoyo farmacológico, mientras que los cambios estructurales que se dan por medio de los receptores muscarínicos suelen no ser reversibles. (1)

II. DIAGNOSTICO DE EPOC

Dentro de los síntomas más característicos de EPOC se encuentran tos productiva y disnea con el ejercicio, varias de las veces estos síntomas se encuentran durante meses o

años.

La disnea por lo general va afectando de forma gradual de grandes esfuerzos a pequeños esfuerzos.

Uno de los instrumentos de utilidad dentro de esta patogenia es COPD Assessment Test (CAT), el cual valora la sintomatología en el paciente EPOC como tos, esputo, disnea, adinamia, entre otros, nos ayuda a visualizar los cambios durante el tiempo. (7)

Al examen físico en la mayoría de pacientes al comenzar con la enfermedad no muestran alteraciones, conforme avanza la enfermedad se puede auscultar la fase espiratoria la presencia de sibilancias, podemos observar “tórax en tonel”, la utilización de la musculatura accesorios y postura en “trípode”. (7)

La EPOC temprana presenta por lo general síntomas insidiosos, representando los pacientes asintomáticos el 35,5% y 42,0% de los casos. (8)

TABLA 1.- POSIBLES METAS DIAGNOSTICOS PARA EPOC TEMPRANA	
METODOS	CARACTERISTICAS
Espirometría	Posibilidad de pasar por alto la enfermedad temprana
TC de tórax	Detectar pequeñas áreas de enfisema temprano y pequeñas lesiones de las vías respiratorias
EB-OCT	Mida el tubo de las vías respiratorias pequeñas con un diámetro de 2 mm
V/PSPECT	Detestar anomalías funcionales d las vías respiratorias antes de que disminuya el FEV1
Micro- CT	Detectar enfisemas
PMR	Identificar la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas
PEF% pred	Alta sensibilidad y especificidad para limitación de flujo de aire
pCLE	Detecta un área de selección transversal mediana aumentada de las aberturas de los conductos
Dlco	Indica la enfermedad de las vías respiratorias y el enfisema antes de la espirometría
IOS	Encontrar individuos con síntomas, pero espirometría normal
Imágenes por REM	Cuantificar el agrandamiento alveolar
Posibles biomarcadores	Ocurre en las primeras etapas
Cuestionario de cribado	Basado en factores de riesgo y síntomas
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, TC: tomografía computarizada; EB-OCT: tomografía de coherencia óptica endobronquial;	

V/PSPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único de ventilación-perfusión, PRM: mapeo de respuesta paramétrica
PEF% pred: porcentaje del pico predicho flujo espiratorio; pCLE: endomicroscopía láser confocal basada en sonda; REM: resonancia magnética
hiperpolarizada, Dlco: capacidad de difusión del pulmón de monóxido de carbono; IOS: impulso oscilometría

III. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Espirometría: es una de las más importantes pruebas diagnósticas en el área de neumología, es de fácil accesibilidad y no invasiva, siendo la más objetiva de la limitación del flujo aéreo. Las variables que destacan de la espirometría son la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).

La CVF representa el volumen máximo de aire exhalado en un esfuerzo máximo, iniciada tras una maniobra de inspiración máxima, representado en litros.

El FEV1 corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC, expresado en litros.

El cociente FEV1/CVF muestra la relación entre ambos parámetros.

Esta prueba puede realizarse luego de la administración de un broncodilatador inhalado de acción corta, lo que reduce la variabilidad. El valor de volumen espiratorio máximo en un segundo entre la capacidad vital forzada FEV1/CVF postbroncodilatador < 0.70, confirma la existencia de una limitación persistente del flujo aéreo. (9)

Tomografía computarizada de tórax: podría evidenciar áreas pequeñas de enfisema temprano y distinguir fenotipos de enfisema y pequeñas lesiones de las vías respiratorias, se pueden observar también estenosis de las vías respiratorias

Endomicroscopia laser con sonda: detecta el aumento de la abertura de los conductos alveolares en los pacientes con enfisema.

La resonancia magnética: posibilidad de medir el tamaño alveolar y la difusión de gas.

Biomarcadores: proteína c reactiva marcador temprano de inflamación o infección y otras metaloproteínas. (8)

Diagnóstico Diferencial

El asma es el principal diagnostico diferencial, en algunos casos en los que los pacientes presentan asma crónica la diferenciación con EPOC es muy complicada.

Patogenias como insuficiencia cardiaca congestiva, bronquiectasias, tuberculosis, bronquiolitis obliterativa, pueden confundir el diagnostico. (10)

IV. TRATAMIENTO DE LA EPOC

Como menciona la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) en su guía de práctica clínica latinoamericana de EPOC - 2019 las claves del tratamiento de la EPOC dependen de las medidas generales y prevención (no farmacológico), tratamiento farmacológico y tratamiento quirúrgico. Siempre estos grupos tienen que ser específicos (individualizados) y estandarizados según la gravedad de cada paciente.

Tratamiento no farmacológico

Educación. –

La educación es una pieza clave en el inicio o primer contacto con un paciente con EPOC. Se debe dar información completa sobre la enfermedad, su evolución clínica, complicaciones y el adecuado uso de la medicación, haciendo énfasis, sobre todo con los diferentes dispositivos para medicamentos inhalados. La educación siempre debe ser clara, concreta y en términos que el paciente y la familia lo comprenda. Muchos estudios han demostrado que la educación respiratoria antes de iniciar el tratamiento de esta enfermedad pulmonar disminuye la progresión, exacerbaciones (ingresos hospitalarios), y complicaciones de esta enfermedad; además que mejora los síntomas y calidad de vida. (1)

Abandono del tabaco. –

El principal factor de riesgo para desarrollar EPOC es el tabaquismo, esto sugiere que se trata de una enfermedad prevenible. El abandonar el tabaco es la acción no farmacológica más importante, que ha demostrado que aumenta la supervivencia.² Cuando el abandono del tabaco no puede ser por voluntad propia del paciente, se debe realizar programas de deshabituación tabáquica con la ayuda de medicamentos como el bupropión y la vareniclina y terapias de terapia de reemplazo de nicotina (TRN).

Rehabilitación respiratoria (RR) y actividad física. –

La RR comprende un grupo grande de acciones que van a mejorar la calidad de vida del paciente, entre las que están la educación respiratoria, entretenimiento de musculatura general (miembros superiores e inferiores), entrenamiento de músculos respiratorios, fisioterapia respiratoria, apoyo nutricional y apoyo psicosocial, estos dos últimos son terapias para el paciente y la familia. La RR cumple con objetivos importantes como son

mejorar la calidad de vida, el cuadro clínico y evitar exacerbaciones, pero no aumenta la supervivencia de los pacientes. Con un programa adecuado e individualizado de RR se puede incluir en programas de actividad física o aumentar la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC. La actividad física no solo ayuda a mejorar la capacidad respiratoria de un paciente, también ayuda a fortalecer el sistema muscular, cardiovascular y mejorar estrés.

El apoyo nutricional que consta dentro del programa de RR, es de gran interés. Se ha demostrado en varios estudios la relación de desnutrición y obesidad con una mayor progresión de la enfermedad, aumento de exacerbaciones y menor calidad de vida.

El apoyo psicosocial debe englobar al paciente y sus familiares y cuidadores cercanos, ya que la EPOC puede ser una enfermedad incapacitante social y psicológicamente, por lo que se debe considerar como un pilar importante dentro del tratamiento de esta patología.

Tratamiento farmacológico

Oxigenoterapia domiciliaria (OD). –

Juntamente con el abandono del tabaco la OD son las únicas acciones demostradas que aumentan la supervivencia en los pacientes con EPOC. Se administra oxígeno por 15 horas al día incluido en horario nocturno, para mantener la PaO₂ (presión arterial de oxígeno) mayor al 60%. Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios:

- En la gasometría arterial: PaO₂ en reposo (presión arterial de oxígeno) menor de 55 mmHg o saturación de oxígeno menor al 88% con aire ambiente.
- PaO₂ en reposo entre 55 y 59 mmHg o saturación de oxígeno menor al 88% aire ambiente junto con poliglobulia (hematocrito menor al 55%), hipertensión pulmonar o Cor pulmonale.

Vacunación. –

Las vacunas forman parte importante del abanico terapéutico farmacológico de las enfermedades respiratorias crónicas, porque evitan infecciones de las vías aéreas inferiores. Estas infecciones pueden exacerbar o aumentar la mortalidad en pacientes con EPOC. La vacuna antigripal y la antineumocócica deben constituir el calendario de vacunaciones de todos los pacientes con enfermedades respiratorias y cardíacas crónicas, sobre todo en pacientes mayores de 65 años o con un FEV 1 menor del 40%.

Mucolíticos. –

Se utiliza en enfermos con EPOC, el uso regular de N-acetilcisteína o carbocisteína

disminuye el riesgo de infecciones y exacerbaciones.

Broncodilatadores. –

Este grupo de medicamentos son los más importantes en el tratamiento farmacológico de la EPOC. Los broncodilatadores son medicamentos que se emplean por vía inhalada con ventajas sobre una mejoría en el cuadro clínico, evitan exacerbaciones, calidad de vida, aumentan resistencia física y algunos casos mejoran capacidad ventilatoria pulmonar cuando se usan en combinaciones otros grupos de medicamentos como los antiinflamatorios (glucocorticoides inhalados). En un estudio de la European Respiratory Society (ERS) se demostró los beneficios de acortar la frecuencia en la utilización de medicamentos, por lo cual se amplían las ventajas sobre el uso de broncodilatadores de acción larga. Todos estos beneficios dependen de la correcta utilización de los dispositivos que se vayan a utilizar.

Los broncodilatadores se clasifican en:

Tabla N. 2 Clasificación de los broncodilatadores

Medicamentos	Dosis media	Dosis máxima	Duración y acción
Agonistas β-adrenérgicos			
Salbutamol	200 μ g/4-6 horas	1.600 μ g/24 horas	6-8 horas (SABA)
Terbutalina	500 μ g/4-6 horas	6.000 μ g/24 horas	6-8 horas (SABA)
Salmeterol	50 μ g/12 horas	200 μ g/24 horas	12 horas (LABA)
Formoterol	12,5 μ g/12 horas	48 μ g/24 horas	12 horas (LABA)
Indacaterol	150 μ g/24 horas	300 μ g/24 horas	24 horas (ULBA)
Vilanterol	25 μ g/24 horas	25 μ g/24 horas	24 horas (ULBA)
Olodaterol	5 μ g/24 horas	5 μ g/24 horas	24 horas (ULBA)
Antimuscarínicos			
Ipratropio	20-40 μ g/6-8 horas	320 μ g/24 horas	4-6 horas (SAMA)
Tiotropio	18 μ g/24 horas	18 μ g/24 horas	24 horas (LAMA)
Aclidinio	320 μ g/12 horas	640 μ g/24 horas	12 horas (LAMA)
Glicopirronio	50 μ g/24 horas	50 μ g/24 horas	24 horas (LAMA)
Umeclidinio	50 μ g/24 horas	50 μ g/24 horas	24 horas (LAMA)
H: horas; μ g: microgramos; SABA: agonistas β -adrenérgicos de acción corta; LABA: agonistas β -adrenérgicos de acción larga; ULBA: agonistas β -adrenérgicos de acción ultra larga; SAMA: antimuscarínicos de acción corta; LAMA: antimuscarínicos de acción larga.			

Elaborado por los autores.

Metilxantinas

Las teofilinas pertenecen al grupo de inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa (PDE), estos medicamentos aumentan el AMP-c intracelular, lo cual produce que se relaje el músculo liso de la vía aérea. El inconveniente que para que exista este efecto broncodilatador se necesita que las teofilinas tengan concentraciones plasmáticas altas, por consecuencia su toxicidad imita su uso en la práctica clínica cotidiana: (11)(12)

Roflumilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, es considerado un medicamento con acción antiinflamatorio y broncodilatador. Se utiliza con pacientes con una EPOC con una función respiratoria grave o muy grave en pacientes con una EPOC tipo bronquitis crónica con varias exacerbaciones (2 o más) al año.

Antiinflamatorios. –

Glucocorticoides inhalados (GCI)

Este grupo de medicamentos se utiliza en la EPOC cuando el paciente presenta más de 2 agudizaciones al año, cuando existe evidencia de una hiperreactividad bronquial (HRB) y en el fenotipo Asma-EPOC. Hay que recordar que los GCI son la piedra angular en el tratamiento del Asma. Algunas literaturas limitan su uso por los efectos secundarios. La combinación con broncodilatadores de acción larga es una opción terapéutica en fases estables.

Los corticoides inhalados en la EPOC se utiliza solo en exacerbaciones debido a que, por vía sistémica, aumenta sus efectos secundarios. Se recomienda que en fase estable no se debe utilizar.

Tabla N. 3: Corticoides Inhalados

Combinación LABA con LAMA			
Indacaterol /Glicopirronio	110/50 µg	110/50 µg/24 h	24 horas
Tiotropio / Olodaterol	2,5/ 2,5 µg	5/5 µg c/24 h	24 horas
Aclidinio / Formoterol	340/12 µg	340/12 µg c/12 h	12 horas
Umeclidinio / Vilanterol	62,5/25 µg	62,5/25 µg/ 24 h	24 horas
Agonistas β-adrenérgicos con GCI			
Formoterol/Budesonida	4,5/160 µg	9/320 µg c/12 h	12 horas
Fluticasona / Vilantero	100/25 µg	100/25 µg c/24 h	24 horas

Salmeterol/Fluticasona	50/100 µg	50/250–500 µg c/12 h	12 horas
------------------------	-----------	----------------------	----------

H: horas; µg: microgramos; GCI: glucocorticoides inhalados. (11)(12)

Antibióticos (ATB). –

Los antibióticos en la EPOC se utilizan únicamente cuando exista la sospecha clínica, laboratorio y radiológica de infección respiratoria baja de origen bacteriano. Su uso frecuente no está aceptado debido a que puede generar resistencia bacteriana de los ATB. El tipo de antibiótico depende de la calcificación etiológica de los procesos infecciosos respiratorios.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se utiliza únicamente en situaciones especiales y solo cuando el tratamiento farmacológico ha fallado. Entre los procedimientos que más frecuentes están:

Bullectomía. –

Está indicada en pacientes seleccionados cuando exista la presencia de bullas (bulla grande que comprima el pulmón vecino, tratamiento de síntomas locales como hemoptisis, infecciones a repetición o dolor torácico crónico). (11)(13)

Cirugía de reducción de volumen pulmonar. –

Es reseca zonas del pulmón para disminuir la hiperinsuflación, de esta manera se mejora la función de los músculos respiratorios. Se indica en pacientes con fenotipo enfisema grave con zonas apicales, además en pacientes que tienen una baja tolerancia para la rehabilitación respiratoria.²

Trasplante pulmonar. –

El trasplante pulmonar bilateral en pacientes con EPOC es una de las indicaciones más frecuentes. Los candidatos para este trasplante son pacientes con una EPOC GOLD 4 (FEV1 menor del 20%), hipercapnia aguda (PCO2 mayor del 50 mmHg), hipertensión arterial pulmonar grave y Cor pulmonale. En algunos países para poder ingresar a las listas de personas para un trasplante de pulmón, un requisito fundamental es tener una esperanza de vida entre 5 a 10 años.

El trasplante pulmonar ha demostrado mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional, pero no prolonga la supervivencia. (14)(15)

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schiavi E, Casas A, Tokumoto A, Duque CAT, Camelier A, Bergna M, et al. Guía de practica clinica latinoamericana del 2019. Asoc Latinoam Tórax, (ALAT). 2019;1-70.
2. Gold Pocket Guide 2021. 2021. p. 54.
3. Arancibia H. F. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Tabaquismo. Rev Chil enfermedades Respir. 2017;33(3).
4. Teresa Castañ-Abad M, Godoy P, Bertran S, Montserrat-Capdevila Marta Ortega J. Atención Primaria Incidencia de exacerbación grave en pacientes codiagnosticados de diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: estudio de cohorte. Aten Primaria [Internet]. 2021;53:102074. Disponible en: www.elsevier.es/ap
5. Molina-Franky J, Roa Cubaque MA, Corredor Gamba SP, Polanía Robayo AY, Rojas Laverde M del P. Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Investig en Salud Univ Boyacá. 2018;5(2).
6. Cáceres-Rivera DI, Roa-Díaz ZM, Domínguez CL, Carreño-Robayo JH, Orozco-Levi MA. Calidad de vida en adultos mayores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. MedUNAB. 2018;21(1). English_CAT_combined.pdf [Internet]. [citado 5 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.catestonline.org/content/dam/global/catestonline/questionnaires/English_CAT_combined.pdf
7. Hernández MB. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA. 2017;2:5.
8. Early chronic obstructive pulmonary disease: A new perspective | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 3 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2095882X21000207?token=EBC87085CF41BEA87338A830CB6939DCCCFCDF1FABEF2A57CE7B1BDBB42D9812CCB0413CAC92C5DD86AC21618C5B0470&originRegion=us-east-1&originCreation=20210803090807>
9. Martínez Luna M, Rojas Granados A, Lázaro Pacheco RI, Meza Alvarado JE, Ubaldo Reyes L, Ángeles Castellanos M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Bases para el médico general. Rev Fac Med [Internet]. 25 de mayo de 2020 [citado 3

- de agosto de 2021];63(3):28-35. Disponible en: https://www.revistafacmed.com/index.php?option=com_phocadownload&view=file&id=1301:enfermedad-pulmonar&Itemid=1
10. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective French multicenter cohort | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 3 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S105324982102307X?token=71855A1EC3569FA6250A4A81348E1713AA0A16CD4074B78E2DA34FA279D2C86EC29B30E26C9862946E7843E95091F68A&originRegion=us-east-1&originCreation=20210803090925>.
 11. Neumología Cirugía Torácica 11ed-2019. (n.d.).
 12. Miravittles, M., Soler-Cataluña, J. J., Calle, M., Molina, J., Almagro, P., Quintano, J. A., Trigueros, J. A., Cosío, B. G., Casanova, C., Antonio Riesco, J., Simonet, P., Rigau, D., Soriano, J. B., & Ancochea, J. (2017). Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Archivos de Bronconeumología, 53(6). <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018>
 13. Vázquez-García, J. C., Hernández-Zenteno, R. de J., Pérez-Padilla, J. R., Cano-Salas, M. del C., Fernández-Vega, M., Salas-Hernández, J., Figueroa-Morales, M. A., Benítez-Pérez, R. E., Rendón-Pérez, L. A., Vázquez-Cortés, J., Mejía-Ávila, M. E., Mayorga-Butrón, J. L., Acuña-Kaldman, M., Barriga-Acevedo, Rocío, Bizarrón-Muro, A. R., Camargo-Ángeles, R., Casillas-Suárez, C., Castañeda-Hernández, C. O., Castañón-Rodríguez, R. P., ... Zozoaga-Velázquez, E. G. (2019). Guía de Práctica Clínica Mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
GUÍA MEXICANA DE EPOC, 2020. NCT Neumología y Cirugía de Tórax, 78(S1), 4–76. <https://doi.org/10.35366/nts191a>
 14. Casanova, C., Soler-Cataluña, J. J., Simonet, P., Soriano, J. B., Molina, J., Calle, M., Cosío, B. G., Miravittles, M., Antonio Riesco, J., Trigueros, J. A., Almagro, P., Ancochea, J., Quintano, J. A., & Rigau, D. (2017). Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Archivos de Bronconeumología, 53(6).
 15. Lazarušić, N. K. (2019). Physical activity and COPD. Medicus, 28(2).