

Efectos de la rehabilitación pulmonar en pacientes con epoc/asma: una revisión sistemática

Pulmonary rehabilitation effects in patients with copd / asthma: a systematic review

Isaac Kuzmar, MD, MBT, MScN, MBA, PhD^{1*}, Carlos-Eduardo Giraldo-Ospina, MgSc², Daniela González-Ramos, MgSc², Carmen-Luisa Betancur-Pulgarin, MgSc², Germán Oviedo Acevedo-Osorio, MgSc², Guido-Rafael Rua-Salas, MgSc²

¹Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Investigación. Universidad Simón Bolívar, Colombia. Información de correspondencia*: Carrera 54 # 64-223, Barranquilla, Colombia. Teléfono: +57(5) 360.25.15. Email: isaac.kuzmar@unisimonbolivar.edu.co

²Fundación Universitaria del Área Andina, Colombia.

Resumen

Introducción: se presenta una revisión sistemática de la literatura sobre estudios aleatorizados en pacientes con EPOC y asma sometidos a rehabilitación pulmonar. **Materiales y métodos:** se realizó una revisión sistemática en 9 bases de datos, incluyendo una base de datos sobre temas específicos en terapia respiratoria; se filtraron los estudios a través de título y resumen aplicando los criterios de inclusión; los estudios seleccionados se analizaron utilizando la estrategia consort. **Resultados:** se filtraron 46 resultados tras la realización de la búsqueda de los cuales 17 publicaciones cumplieron con estándares superiores a 25 puntos en la escala consort, siendo caracterizados como buenos o excelentes, los estudios revisados evidenciaron una alta heterogeneidad en los temas y en los diseños metodológicos presentando en múltiples ocasiones fallos en el proceso de cegamiento tras la aleatorización.

Conclusión: de acuerdo a los datos encontrados se concluye que el proceso de rehabilitación pulmonar en pacientes con asma y EPOC sometidos a rehabilitación presenta resultados inciertos, el análisis por subgrupos evidencia mejoría en la funcionalidad en pacientes con EPOC, nuevos estudios que aborden el tema de forma integral son requeridos.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC, asma, rehabilitación pulmonar, rehabilitación respiratoria, fenotipo mixto asma/EPOC.

Abstract

Introduction: we present a systematic review of the literature on randomized studies in patients with COPD and asthma undergoing pulmonary rehabilitation. **Materials and Methods:** a systematic review was performed on 9 databases, including a database on specific topics in respiratory therapy; the studies were filtered through title and summary applying the inclusion criteria.

Results: 46 results were filtered after the search of which 17 publications met with standards superior to 25 points in the consort scale, being characterized as good or excellent, the reviewed studies evidenced a high heterogeneity in the themes and in the methodological designs presenting in multiple occasions failures in the blinding process after randomization.

Conclusion: according to the data found, it is concluded that the pulmonary rehabilitation process in patients with asthma and COPD undergoing rehabilitation presents uncertain results, the analysis by subgroups shows improvement in the functionality in patients with COPD, new studies that approach the subject in an integral way are required.

Keywords: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive or COPD, Asthma, pulmonary rehabilitation, respiratory rehabilitation, overlap phenotype Asthma/ COPD.

Introducción

La rehabilitación pulmonar es una disciplina emergente que ha tomado fuerza en los últimos años dado el manejo interdisciplinario que realiza en los pacientes con patologías crónicas y su enfoque hacia la mejoría en la calidad de vida¹, una de las patologías crónicas con mayor impacto a nivel mundial es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) la cual ha presentado un marcado patrón de ascenso en los últimos años según² lo demostrado por los resultados de distintas estrategias como BOLD, PLATINO y GOLD³, para el año 2020 se espera que la EPOC sea la tercera causa de mortalidad⁴.

Se han postulado teorías respecto al comportamiento de la EPOC como un síndrome que incluye múltiples patologías que interactúan en un continuo, ante este hecho se ha propuesto que el Asma y el EPOC son una única manifestación de enfermedades con patrón obstructivo y que la presencia de Asma en la infancia predispone al desarrollo de EPOC en la adultez y la senectud⁵; los nuevos hallazgos en el comportamiento de la EPOC ha puesto en entredicho la naturaleza unitaria de la enfermedad, ante dichos planteamientos la SEPAR⁶ introdujo en 2010 el concepto de Fenotipos en la EPOC incluyendo el fenotipo Mixto u *Overlap* donde existe una obstrucción al flujo espiratorio parcialmente reversible.

Con el presente estudio se pretende realizar una revisión sistemática de la literatura que sintetice los resultados de estudios experimentales aleatorizados de paciente con EPOC y Asma que se someten a rehabilitación pulmonar y son valorados con el desenlace caminata de los seis minutos⁷ entre los años 2010 a 2015 para identificar el estado actual de la rehabilitación pulmonar en EPOC Y Asma. Se parte de la hipótesis que existe heterogeneidad en los estudios aleatorizados encontrados en las bases de datos internacionales sobre rehabilitación pulmonar en pacientes adultos con asma y EPOC.

Método

Se presenta un estudio integrativo, de corte trasversal, retrospectivo para el cual se realizó un protocolo de búsqueda de la literatura en el cual los observadores de forma independiente filtraron la información de 9 bases de datos: Pubmed, Scopus, Science Direct, Ebsco, Ovid, Bireme y Scielo incluyendo una base de datos sobre temas específicos de terapia respiratoria denominada PEDRO. La muestra derivada de la búsqueda fue realizada de manera censal debido al diseño metodológico planteado para la actual investigación.

Criterios de Inclusión:

- Artículos experimentales aleatorizados, en pacientes adultos con Epoc y asma sometidos a rehabilitación pulmonar.
- Artículos que estén publicados en las bases datos: Pubmed, Scopus, Science Direct, Ebsco, Ovid, Bireme, Scielo y Pedro.

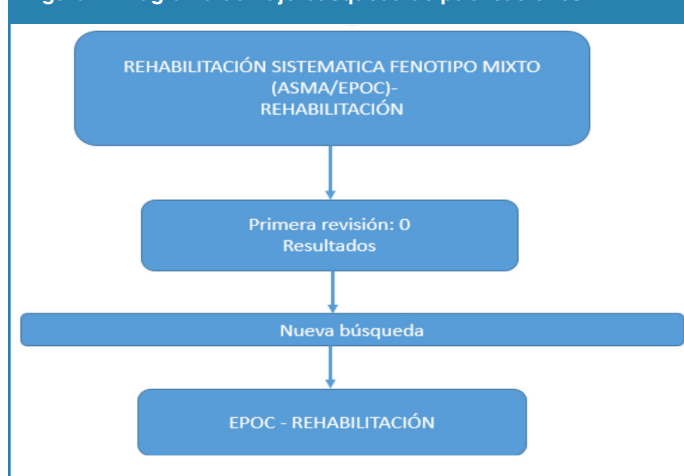
- Artículos de cualquier nacionalidad publicados en idioma inglés o español.
- Artículos ubicados con los siguientes descriptores:
Decs: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC, asma, rehabilitación pulmonar o rehabilitación respiratoria.
Mesh: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive or COPD, Asthma, pulmonary rehabilitation.
Criterios de Exclusión:
 - Artículos que no cumplan con el desenlace: funcionalidad, evaluada como caminata de los 6 minutos.
 - Artículos que no cumplan con suficiente validez interna según la estrategia Consort.
 - Artículos que cumpliendo con los criterios de inclusión no resulten pertinentes respecto al objetivo general.

Una vez filtrados los artículos se procede a evaluar cada publicación a través de la estrategia Consort, cada autor evaluó las publicaciones seleccionadas por separado, al final se determinó la validez de la evaluación a través de la síntesis del estadístico Kappa. Se utilizó estadística descriptiva para el desarrollo de los resultados, las variables a analizar fueron las determinadas por la estrategia Consort⁸; no se realizaron análisis por estadística inferencial debido al diseño de la investigación.

Resultados

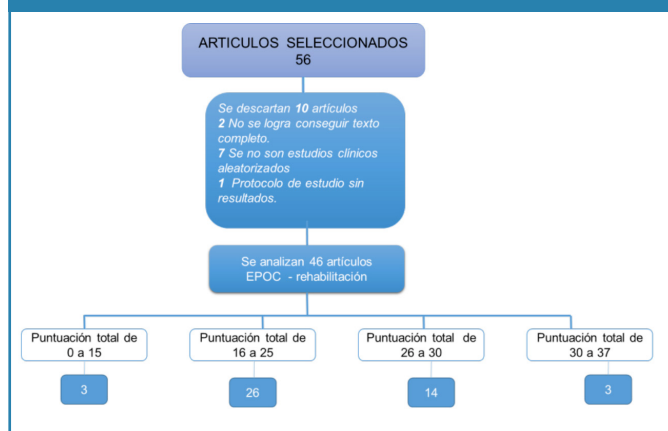
Tras la realización de una búsqueda inicial que abarca pacientes con fenotipo mixto y rehabilitación pulmonar los autores no encuentran resultados, se considera realizar un análisis por subgrupos que evidencia el siguiente diagrama de flujo (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo búsqueda de publicaciones



De acuerdo a la ruta trazada por el diagrama de flujo se obtuvo el árbol de decisiones expuesto en la Figura 2).

Figura 2. Árbol de decisiones publicaciones seleccionadas



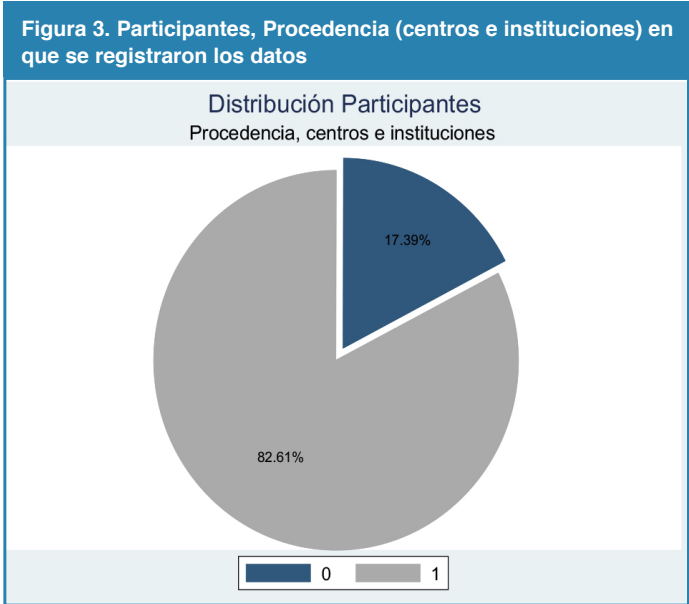
Se encontraron 46 publicaciones a analizar, del total seleccionado, se consideraron adecuadas para un desarrollo estadístico las siguientes publicaciones, esquematizadas en Tabla 1.

Tabla 1. Artículos seleccionados potenciales para el desarrollo de una revisión sistemática

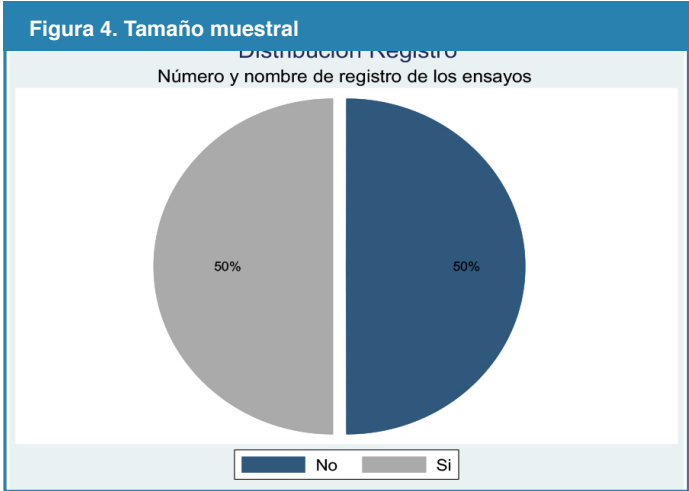
AUTOR/ AÑO	TITULO	PUNTAJE CONSORT	CALIFICACIÓN	PAÍS
Rainer Gloeckl /2012	Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease e A randomized controlled trial	27	Buena	Alemania
Breyer/2010	Nordic Walking improves daily physical activities in COPD: a randomised controlled trial	26	Buena	Austria
Duiverman/2011	Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized controlled trial	34	Excelente	Países bajos (Netherlands)
Baumann/2012	Low intensity, long-term outpatient rehabilitation in COPD: a randomised controlled trial	26	Buena	alemania
Greulich/2014	A randomized clinical trial to assess the influence of a three months training program (Gym-based individualized vs. Calisthenics-based non-individualized) in COPD-patients	32	Excelente	Alemania
Su-y un L i/2012	Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a fourcenter, open-label, randomized, controlled study	29	Buena	China
Chan/2011	Tai chi Qigong improves lung functions and activity tolerance in COPD clients: A single blind, randomized controlled trial	29	Buena	China
Dultra Dias/2013	Home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial	27	Buena	Brasil
Tucker/2014	Chronic disease self-management and exercise in COPD as pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial	28	Buena	Australia
Spencer/2010	Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial	33	Excelente	Australia
Bla ckstock/2013	Comparable improvements achieved in chronic obstructive pulmonary disease through pulmonary rehabilitation with and without a structured educational intervention: A randomized controlled trial	26	Buena	Australia
Pleguezuelos/ 2013	Effects of whole body vibration training in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease	27	Buena	España
McNamara/2013	Water-based exercise in COPD with physical comorbidities: a randomised controlled trial	30	Buena	Australia
Yamaguti/2012	Diaphragmatic Breathing Training Program Improves Abdominal Motion During Natural Breathing in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial	26	Buena	Brasil
Fastenau/2014	Efficacy of a physical exercise training programme COPD in primary care: study protocol of a randomized controlled trial	27	Buena	Países bajos (Netherlands)
Ayiesah/2012	a study comparing the effectiveness of the feldenkrais method versus the standard pulmonary rehabilitation program in improving the borg score and 6 minute walkin patients with chronic obstructive pulmonary disease (copd)	28	Buena	Malasia
Zakrisson/2011	Nurse-led multidisciplinary programme for patients with COPD in primary health care: a controlled trial	30	Buena	Suiza (Sweden)

Tras la evaluación de las publicaciones con la escala referenciada se encuentra un comportamiento heterogéneo de la información en cuanto a desarrollo de la metodología y calidad de la investigación, se encontró que los artículos en su totalidad cumplen con los el criterio de resumen estructurado, seguido de justificación con su pertinente objetivo o hipótesis y criterios de selección, en cuanto a la descripción del diseño se evidencia que un 10,87% de los artículos no realiza una adecuada descripción del diseño.

Frente a la procedencia de centro o instituciones, según los artículos seleccionados se observó que un número importante de estos no cumple con dicha especificación (Figura 3).



Según los artículos evaluados se puede observar que la determinación de la procedencia no se tuvo en cuenta en casi la mitad de estos (Figura 4).



Por otra parte dentro de la metodología se evaluó la asignación y secuencia aleatoria, se encontró un resultado directamente proporcional con lo encontrado en la distribución de la muestra, teniendo como porcentaje un 56,2% que cumplió con dicho criterio.

En lo referente al cegamiento posterior a la aleatorización se encontró que en la mayoría de los estudios no fue posible determinarlo (Figura 5), no obstante la especificación para los métodos estadístico y su desarrollo fue considerada en mayor medida en cada una de la investigaciones (Figura 6).

Figura 5. A quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones y de qué modo

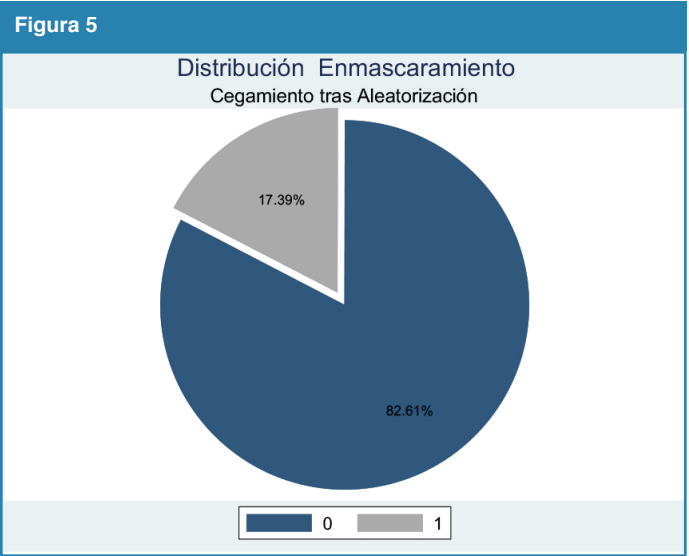
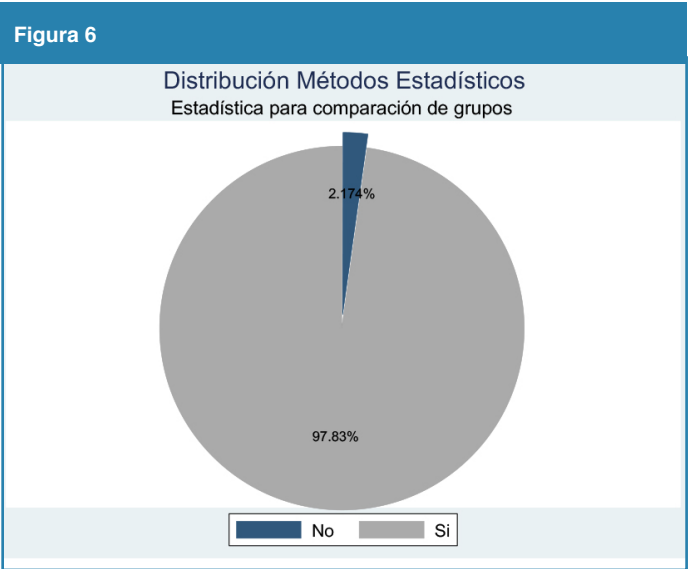


Gráfico 5. Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal.

Figura 6. Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias



Se valoró la adherencia frente al diagrama de flujo de los participantes asignados para cada grupo, en lo que algunos estudios pasan por alto reflejando un porcentaje importante sin dicho esquema. (Figura 7), adjunto a este punto también es exigido el tamaño del efecto y su precisión encontrando que el 93,48% cumplen con este requerimiento, finalmente

en resultados es relevante especificar los daños o efectos ocasionados en cada grupo intervenido (Figura 8).

Figura 7. Métodos utilizados para secuencia aleatoria

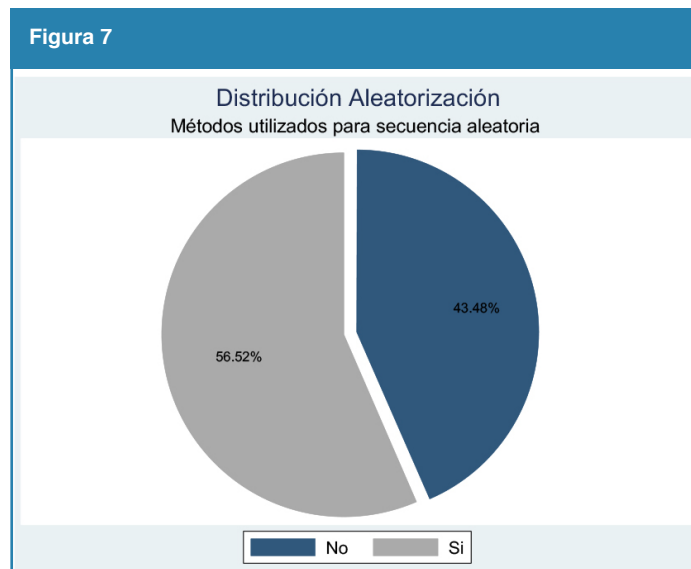
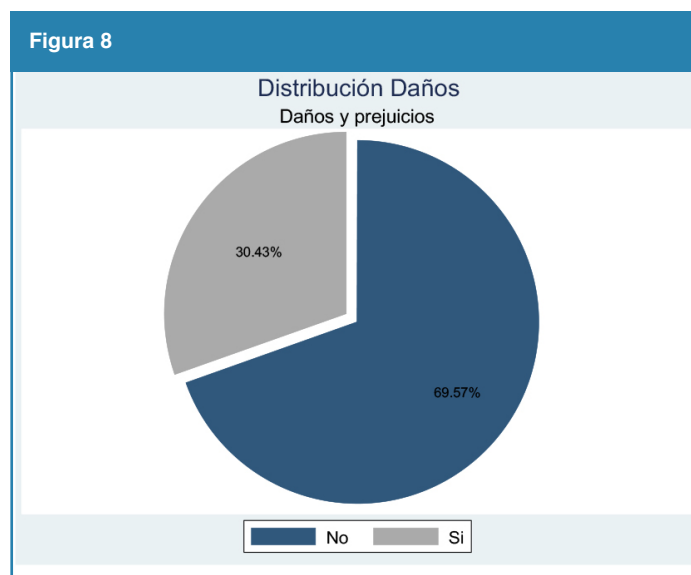


Figura 8. Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo



Frente al reporte de limitaciones en los estudios evaluados, 7 publicaciones no exponen limitaciones, mientras que 3 artículos no dejan clara su validez externa y aplicabilidad.

La información de número y nombre del registro de ensayo y donde se puede acceder al protocolo completo del ensayo se esquematiza en los Figuras 9 y 10.

Figura 9. Número de registro y nombre del registro de ensayos

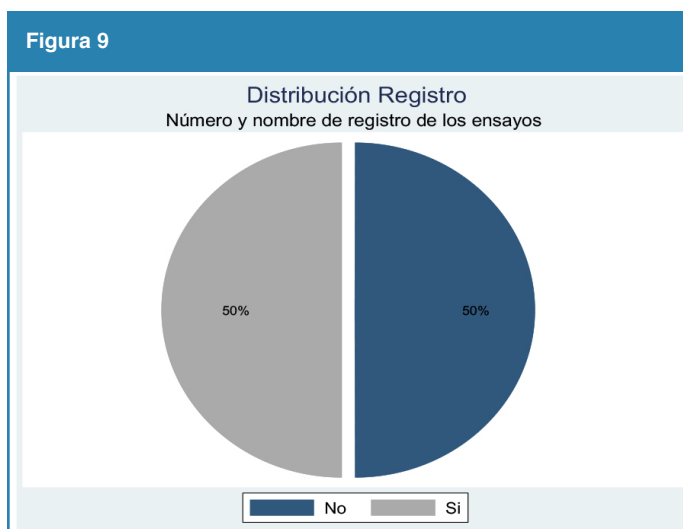
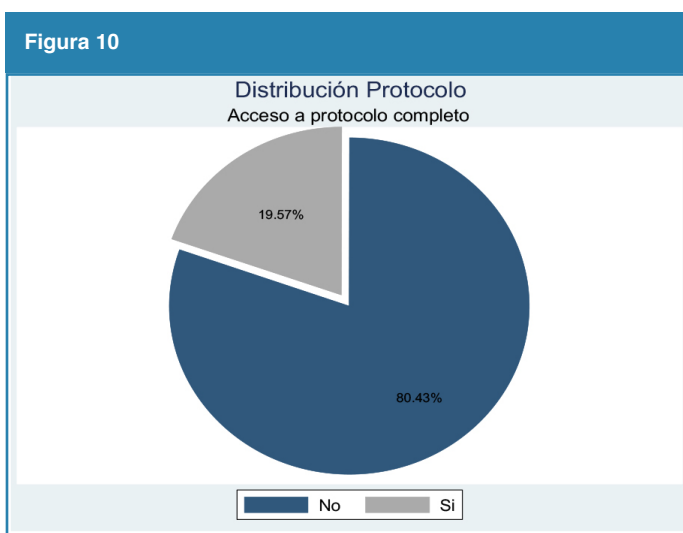


Figura 10. Donde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible.



En cuanto al contenido de fondo de cada uno de los estudios revisados se encontró que la rehabilitación pulmonar en diferentes estadios aporta una mejoría para los pacientes siendo más representativa en calidad de vida no obstante estos resultados no son estadísticamente significativos en un grupo significativo de publicaciones analizadas, la mayoría recomiendan y reconocen el gran aporte de la rehabilitación pulmonar al manejo adecuado de los pacientes con diagnóstico de EPOC, la rehabilitación va encaminada por diferentes métodos como hidroterapia o ejercicios con resistencia entre otros, pero todos con el fin de disminuir sintomatología y exacerbaciones de la patología.

Frente a la caminata de los seis minutos se encuentra en los artículos analizados que es una valoración sencilla y económica que se ajusta a cualquier tipo de rehabilitación pulmonar, además que cualquier paciente la puede practicar, múltiples estudios concluyeron esto y la recomiendan como modelo de valoración, evidenciado pruebas pos intervención con mejoría de los resultados respecto al inicio, no obstante

en multiplicidad de publicaciones esta valoración se encontró como un desenlace secundario.

Discusión

De acuerdo a los resultados obtenidos se considera que existe una marcada heterogeneidad en las publicaciones analizadas situación que dificulta el análisis cualitativo y cuantitativo; se evidencia en cada una de ellas que la valoración método a desarrollar encamina el tipo de rehabilitación de diferentes maneras; unas hablan de hidroterapia⁹⁻¹², mientras que otras publicaciones^{13,14} se inclinan por ejercicios respiratorios acompañados de resistencias o trabajo en casa; los resultados de las publicaciones resaltan múltiples limitaciones con el cálculo de la muestra y el cegamiento de las intervenciones; estos hallazgos fueron encontrados de forma repetitiva en la calificación a través de la estrategia Consort.

Aunque varios estudios⁹⁻¹⁴ evidencian que las deficiencias en la provisión de atención respiratoria especializada los fines de semana tienen un impacto en la atención más amplia de los pacientes con EPOC a través de la provisión inadecuada de intervenciones clave como el abandono del hábito de fumar y la rehabilitación pulmonar; se sugiere que la rehabilitación respiratoria es efectiva y debe durar al menos seis semanas, pero es recomendable de ocho a doce semanas, 1-1.5 horas 3 días por semana en pacientes con EPOC después de una exacerbación aguda; y en general la prueba de caminata de 6 minutos antes de la rehabilitación, después de la rehabilitación, y a los seis meses¹⁵. Tras la rehabilitación los pacientes mantienen la mejoría por 6-12 meses¹⁵.

En un ensayo multicéntrico publicado por Milo Puhon¹⁶, se resalta la importancia de la rehabilitación pulmonar para la mejoría en especial de calidad de vida pero hace una importante referencia a que la rehabilitación no reduce la cantidad y el grado de exacerbaciones cuando los pacientes presentan EPOC grave, pero esta situación no es igual a pacientes con EPOC leve o moderado, ya que resaltan una significativa disminución de la disnea, esta publicación no se aleja de los resultados obtenidos en la mayoría de los artículos.

En cuanto a la valoración pre y post rehabilitación pulmonar, se encontraron múltiples abordajes adjuntos al uso de la caminata de los seis minutos para evaluar funcionalidad en los pacientes sometidos a rehabilitación, al compararlo con los hallazgos sugeridos por Reddel¹⁷ se encuentra que es necesario redefinir el papel de las guías de manejo y la definición de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Después de realizar la revisión de cada uno de los artículos junto con la lista de comprobación de la estrategia Consort, se encuentra que algunos artículos publicados en bases de datos importantes no cumplen con una metodología óptima y se quedan cortos en las publicaciones, a lo que surge la inquietud si es solo por la limitación de contenido de los artículos o si es el proyecto en general, interrogante que permanece-

cerá ya que solo el 19,57% de los artículos revisados refieren donde se puede acceder al protocolo de trabajo completo.

Un estudio de Cohorte prospectivo realizado por Chritopher J Ryerson et al¹⁸, hacen hincapié en un punto que la mayoría de estudios pasan por alto, y que tan efectiva es la rehabilitación a largo plazo, ya que los estudios clínicos controlados, fijan un fechas de corte para sacar conclusiones queda el vacío de realizar un seguimiento para saber la influencia a largo plazo, en el estudio se concluye que la rehabilitación a largo plazo brinda aún más beneficios, siempre y cuando se continua con el tratamiento, lo que genera la importancia de realzar estudios más largos ya que la mayoría son desarrollados a seis meses o un máximo de un años.

La rehabilitación pulmonar en la actualidad es un tema importante¹⁹⁻²², ya que no solamente beneficia a los pacientes que padecen la enfermedad sino a los sistemas de salud ya que disminuye el número de exacerbaciones, y por ende lo costos hospitalarios²³ y médicos se reducen²⁴.

Por otra parte, las revisiones sistemáticas son una herramienta óptima para la toma de decisiones clínicas²⁵, dando al médico y a rehabilitadores herramientas importantes para la creación de protocolos²⁶ y valoraciones específicas²⁷.

Con esta investigación no sólo se busca aportar al ámbito clínico²⁸, sino también al área metodológica ya que como se mencionó las revisiones sistemáticas²⁹ son una herramienta para la toma de decisiones de ahí su importancia metodológica, y estricto desarrollo.

La presente publicación cuenta con limitaciones importantes que deben ser consideradas al momento de establecer generalizaciones: para la valoración de los resultados se utilizó una escala arbitraria para la calificación de la estrategia consort dado que dicha escala no fue diseñada como lista de comprobación, no obstante los autores hacen uso de ella por su consistencia metodológica; existe un sesgo de selección dado que solo se utilizaron publicaciones indexadas en las bases de datos citadas durante la metodología y sólo se revisaron publicaciones en inglés, no se tuvo en cuenta publicaciones provenientes de fuentes de literatura gris, se excluyeron artículos que no pudieran ser descargados de forma gratuita lo que puede agrandar el sesgo de selección, estos elementos deben ser considerados al momento de realizar futuras publicaciones. No se dan más detalles sobre los resultados de la rehabilitación pulmonar basado desde el punto de vista metodológico ya que no se realizaron análisis por estadística inferencial debido al diseño de la investigación.

Conclusiones

Tras realizar la presente revisión sistemática de la literatura se concluye que la hipótesis planteada al inicio de la investigación fue correcta, existe una marcada heterogeneidad que pese al análisis por subgrupos persiste, se necesitan nuevas

investigaciones que valoren procesos de rehabilitación pulmonar en pacientes con diagnóstico de fenotipo mixto, los resultados de la presente investigación quedan abiertos para el desarrollo de futuros análisis.

Referencias

- Frenk, J. La salud de la población.: Hacia una nueva salud pública. Fondo de Cultura Económica, 2016.
2. Martínez, C. C., Cayuelas, J. M. A., Ruiz, G. E., Iglesias, H. A., Alberola, A. G., & Fernández, S. M. Causas y predictores de muerte de los pacientes con fibrilación auricular que inician tratamiento con anticoagulantes orales directos. *Revista Española de Cardiología*. 2017.
3. Sadlonova, J., Osinova, D., Rozborilova, E., Osina, O., Novakova, E., & Sadlonova, V. Importance of GOLD Guidelines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017.
4. Lindqvist, G. Chronic obstructive pulmonary disease: a study of the relationship between patients' feeling of guilt due to their belief of the disease being self inflicted. En COPD 2016: 3rd International Conference on Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Brisbane, Australia, July 11-12, 2016. OMICS International, 2016.43-43.
5. Gómez, B. Solís. Mesa Pediátrica del niño al adulto, el origen de la patología respiratoria crónica patología respiratoria en la infancia y EPOC. *Revista de Patología Respiratoria*. 2016;19(SUPL1).
6. Capelastegui, A. Cómo mejorar la calidad de la asistencia al paciente con Asma. *Revista de asma.Rev Asma*. 2017;2(1):23-28.
7. Enright, P. The Six-Minute Walk Test. *Respiratory Care* August 2003; 48(8): 783-785.
8. Pandis, N., Chung, B., Scherer, R. W., Elbourne, D., & Altman, D. G. CONSORT 2010 statement: extension checklist for reporting within person randomised trials. *Bmj*. 2010; 357: 2835.
9. Broman, G; Quintana, M; Lindberg, T; Jansson, E; Kaijser, L. High intensity deep water training can improve aerobic power in elderly women. *European Journal of Applied Physiology*. 2006; 98(2):117-123.
10. Martín-Valero, R; Cuesta-Vargas, A. I.; Labajos-Manzanares, M. T. Evidence-Based Review of Hydrotherapy Studies on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *International Journal of Aquatic Research and Education*. 2012; 6(3).
11. J Perk, L Perk, C. Cardiorespiratory adaptation of COPD patients to physical training on land and in water. *Boden European Respiratory Journal*.1996; 9: 248-252.
12. McNamara RJ. Water-based exercise in COPD with physical comorbidities: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2013; 41:1284-129.1
13. Watz, H; Waschki, B; Meyer, T; Magnussen, H. Physical activity in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2009; 33: 262-272.
14. Watz, H. et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *European Respiratory Journal*. 2014; 44: 1521-1537.
15. Montemayor, T. Rehabilitación Respiratoria en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). *Medicina Respiratoria*. 2012; 5(2): 33-42.
16. Puhan, M et al. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respiratory Research*. 2005; 6:54.
17. Reddel, H. Treatment of overlapping asthma–chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence-free zone?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136(3): 546-552.
18. Ryerson, C et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Respiratory Medicine*. 2014; 108(1): 203-210.
19. Mannino, D & Buist, S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet*. 2007; 370(9589): 765-773.
20. Soriano, J. et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax*. 2000;55:789-794.
21. Feinleib, M. et al. Trends in COPD Morbidity and Mortality in the United States. *ATS*. 1989; 140(3).
22. Mehari, A & Gillum, R. Chronic obstructive pulmonary disease in African- and European-American women: morbidity, mortality and healthcare utilization in the USA. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2015; 9(2): 161-170.
23. Sanjuame, M et al. Post-hospital mortality in patients re-admitted due to COPD. Utility of BODE index. *Revista Clínica Española*. 2009; 209(8):364-370.
24. Casas-Méndez, L. et al. Respiratory day hospital: Impact on the rate of hospital admissions due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Medicina Clínica*. 2011; 136(15): 665-668.
25. Halbert, RJ. et al.. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2006 28: 523-532.
26. Gartlehner, G. et al. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids in Patients with COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Outcomes. *Ann Fam Med*. 2006; 4(3): 253-262.
27. Loke, YK; Cavallazzi, R; Singh, S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011. doi:10.1136/thx.2011.160028.
28. Martínez-González, L. et al. Epidemiologic Profile of Patients with Acute Respiratory Infection in a Second Level Hospital at Colombian Caribbean Region. *Cienc. innov. salud*. 2014; 2 (2): 82 – 87 DOI: 10.17081/innosa.2.2.45.
29. Bocanegra-Amaya, C & Bula-Muñoz, LC. Cystic Fibrosis Pulmonary Gastric and Gastropulmonar Today: Systemic Review. *Cienc. innov. salud*. 2015; 3(1): 53-58 DOI: 10.17081/innosa.3.1.238.