

Exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica por infección en una paciente con estadio Gold IV

Reporte de Caso

Aymaru Yaulema Riss¹

¹ Departamento de Neumología del “Deutsches Rotes Kreuz Kliniken Berlin Mitte”, Berlín, Alemania. Docente, Escuela de Medicina de la Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Ecuador.

Rev. Fac Cien Med (Quito), 2017; 42(2):168-173

Recibido: 15/02/16; Aceptado: 24/03/16

Autor correspondiente:

Aymaru Yaulema Riss

aymaru_riss@gmx.de

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se caracteriza por obstrucción del flujo respiratorio en ocasiones no reversible en su totalidad; generalmente, la obstrucción sigue una evolución progresiva y se asocia a una reacción inflamatoria pulmonar patológica ante gases tóxicos o partículas^{1,2}. La exacerbación aguda subsecuente a una infección reviste como complicación, gravedad que puede comprometer la vida del paciente. El reporte de caso versa sobre una paciente de 68 años de edad con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) diagnosticada, que se complica por un proceso infeccioso bacteriano agudo que amerita su ingreso a cuidados intensivos (UCI) y el empleo de una terapia compleja. En el texto se detalla aspectos diagnósticos, terapéuticos y la evolución; se complementa con un análisis de las terapias actuales recomendadas por directrices internacionales, debate nuevos esquemas terapéuticos e insiste en el abandono del hábito tabáquico ante un cuadro de EPOC.

Descriptor Decs: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección bacteriana, complicación, terapia actual, tabaquismo

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is characterized by obstruction of the respiratory flow, sometimes not completely reversible; generally, the obstruction follows a progressive evolution and is associated with a pathological pulmonary inflammatory reaction to toxic gases or particles. The acute exacerbation subsequent to an infection is a complication, seriousness that can compromise the life of the patient. The case report concerns a 68-year-old patient with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease (COPD), complicated by an acute bacterial infection that warrants admission to intensive care (ICU) and the use of complex therapy. The text details diagnostic, therapeutic and evolution aspects; it is complemented with an analysis of current therapies recommended by international guidelines, debates on new therapeutic schemes and insists on the abandonment of smoking habit in the face of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bacterial infection, complication, current therapy strategies, smoking.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en inglés chronic obstructive pulmonary disease COPD o chronic obstructive lung disease GOLD, es una enfermedad de origen multifactorial con una inflamación crónica de las vías respiratorias

pequeñas desencadenada por la inhalación de sustancias nocivas que potencialmente se pueden evitar¹.

Es una enfermedad que se caracteriza por producir una obstrucción y disminución del flujo respiratorio mediante la espiración forzada y no es completamente reversible³. En la EPOC se produce un aumento en



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International Licence

la resistencia de las vías respiratorias pequeñas y de la “compliance” o de las dos⁵.

Para comprobar la obstrucción y medir el grado de la obstrucción se mide el “volumen espiratorio forzado en el primer segundo”, (inglés: forced expiratory volume, FEV1) y el cociente FEV1/FCV. Generalmente la obstrucción evoluciona progresivamente y se asocia a una reacción inflamatoria pulmonar patológica frente a gases tóxicos o partículas^{1,2}. Como consecuencia los pacientes sufren de tos, expectoraciones y disnea de esfuerzo con disminución progresiva del rendimiento físico. Otra complicación es la exacerbación aguda recidivante de la EPOC, que empeora la evolución de la enfermedad³. En resumen, es una enfermedad crónica que afecta directamente la calidad y las expectativas de vida de los pacientes que sufren bajo de ella⁶.

La EPOC es una de las enfermedades que produce mayor morbilidad y mortalidad en todo el mundo y que representa una carga económica y social enorme en todas las sociedades y sistemas de salud pública con tendencia creciente^{3,4}. A nivel mundial la EPOC ocupa con 3,1 millones de muertos que representan un 6 % de todas las muertes registradas en el año 2012, en la estadística ocupa el tercer puesto de las causas de muerte. Más del 90% de las muertes por EPOC se producen en países de bajos y medianos ingresos^{3,4}.

La exacerbación aguda de la EPOC es definida como un episodio agudo con empeoramiento de la disnea que se encuentra fuera de las variaciones normales diarias y produce un cambio en la medicación². Los factores desencadenantes de la exacerbación son las infecciones por microorganismos, factores no infecciosos y factores ambientales (p.ej. contaminación del aire). Sin embargo, el 30% de las exacerbaciones de la EPOC son de etiología desconocida^{5,6}. Las exacerbaciones frecuentes reducen la calidad de vida, aumentan el riesgo de exacerbaciones recurrentes, la inflamación, la probabilidad de hospitalizaciones, la tasa de mortalidad y aceleran la evolución de la enfermedad⁷. Parte del tratamiento son broncodilatadores, corticoesteroides, antibióticos, oxigenación y ventilación mecánica no invasiva dependiendo de la gravedad de la exacerbación².

A continuación, se analiza el caso de una paciente de 68 años de edad que sufre de una exacerbación aguda por infección de la EPOC, debido a las complicaciones fue ingresada a la UCI y recibe un tratamiento estándar según las directrices actuales del año 2009. La paciente después de 63 días de tratamiento en el hospital finalmente sobrevivió la exacerbación aguda y pudo ser trasladada a la rehabilitación⁷. El reto del tra-

bajo presente es comparar las estrategias terapéuticas de ese tiempo con las actuales, tomando en cuenta las innovaciones terapéuticas a las cuales tenemos acceso ahora y discutir si los nuevos remedios hubieran hecho una diferencia en el “outcome” de la paciente⁵.

Cuadro clínico

La paciente de 68 años de edad, de sexo femenino, jubilada, trabajó toda su vida como secretaria, vive sola en un departamento, no tiene hijos y es viuda. Desde sus 14 años la paciente fuma aprox. 20 tabacos por día y el primer diagnóstico de la enfermedad obstructiva pulmonar crónica recibió con 50 años de edad. La paciente se encuentra en la clase de GOLD III-IV con una insuficiencia respiratoria global y un enfisema pulmonar. Hace 4 años utiliza una ventilación mecánica no invasiva (CPAP) e insuflación continua de oxígeno (2L/ min.) en su casa de la cual no sale frecuentemente y solamente lo hace en compañía de su empleada doméstica y una botella de oxígeno portátil. A pesar de la gravedad de la enfermedad y los síntomas, la paciente no deja de fumar. Por año sufre de 2 a 3 exacerbaciones. En los días antes a la llegada al hospital, la paciente sufrió de un aumento de la disnea, tos, expectoraciones amarillas y fiebre. En el momento que llegó la ambulancia a su casa, la paciente estaba en estado reducido, con ortopnea, cianosis, sudores fríos, taquipnea y una saturación periférica de oxígeno de 74%, una presión arterial de 89/50 mmHg y una frecuencia cardiaca de 134/min. En la auscultación se escucharon sonidos rudos, gemidos, silbidos y ronquidos sobre los pulmones. La temperatura estaba en 39,8°C. La paciente no mejoró bajo la ventilación mecánica no invasiva y a pesar de la aplicación de medicamentos, así que los paramédicos y el emergenciólogo decidieron entubar a la paciente en el lugar.

Evaluación diagnóstica

Los resultados iniciales del examen de sangre mostraron los parámetros de inflamación elevados, en la gasometría se encontró una insuficiencia respiratoria global y una acidosis respiratoria. El examen microbiológico del cultivo de secreción traqueal tenía como resultado el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*. En la radiografía del tórax se detectó un descenso diafragmático, un aumento del espacio retroesternal, una horizontalización de las costillas y el tórax en tonel. No había infiltrados pulmonares. En la ecocardiografía transtoracica se mostró el ventrículo derecho mínimamente ampliado y una insuficiencia de la válvula mitral y tricúspide, cada una de primer grado. Durante la estadía en el hospital se hizo una pletismografía corporal en la paciente que demostró un trastorno ventilatorio obstructivo y restrictivo (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los parámetros patológicos encontrados en el paciente.

Parámetros de laboratorio patológicos 09.09.2009

PCR 14 mg/dl (<0,8 mg/dl)

Leucocitos 18/nl (4,3-10/nl)

Potasio 3,4 mmol/l (3,6-5,0 mmol/l)

Hemoglobina 9,3 mg/dl (12,3-15,3g/dl)

Eritrocitos 3,1 /pl (4,1-5,1/pl)

Creatinina 1,5 mg/dl (hasta 1,1 mg/dl)

Urea 72 mg/dl (12-50 mg/dl)

Gasometría 09.09.2009

sO₂ 87,5%; pH 7,26

pO₂ 54,2 mmHg

pCO₂ 109 mmHg

Cultivo microbiológico de secreción traqueal 12.09.2009

Pseudomonas aeruginosa +++ (s) Ceftazidima

Radiografía del tórax 09.09.2009

Descenso diafragmático, un aumento del espacio retroesternal, una horizontalización de las costillas y el tórax en tonel. No hay signos de infiltrados pulmonares. Resultado: Signos de enfisema pulmonar. No hay signos de neumonía.

Ecocardiografía transtorácica 16.11.2009

Ventrículo derecho un mínimo ampliado;

Insuficiencia de la válvula mitral I°; Insuficiencia de la válvula tricúspide I°; movimiento normal de las paredes cardiacas; cámaras cardiacas intactas; no existe derrame pericárdico; EF 0,63

Pletismografía corporal 09.11.2009

FEV₁ 0,50L (2,49L); FEV₁%CV 54,3% (76,2%); VC IN 0,93L (3,10L), R tot 1,82 kPa*s/l (0,30 kPa*s/l); RV 3,61 L (2,20 L), TLC 4,54 L (5,56 L);

Fuente: exámenes complementarios.

Elaboración: autores.

Intervención terapéutica

Inicialmente la paciente se encontró en un estado crítico con ortopnea, insuficiencia respiratoria grave y temperaturas hasta 39,8°C. La paciente fue entubada e inmediatamente trasladada a la unidad de cuidados intensivos. El diagnóstico de sospecha fue una exacerbación aguda de la EPOC por infección, así que se inició una terapia antimicrobiana intravenosa con una cefalosporina de tercera generación (Ceftazidima), por sospecha de bacilos gramnegativos no fermentadores como causa de infecciones del tracto respiratorio en pacientes con ventilación mecánica y perfil de riesgo.

En el diagnóstico diferencial se excluyó la neumonía mediante radiografías del tórax. Tres días después de la toma de la secreción traqueal se verificó la infección con Pseudomonas aeruginosa sensible a la Ceftazidima. Aparte de la terapia con antibiótico se inició una terapia anti obstructiva y anti-

inflamatoria intensiva. Como broncodilatadores fueron aplicados simpaticomiméticos beta2 (salbutamol) y anticolinérgicos (anti muscarínico de acción corta: bromuro de tiotropio) por vía inhalatoria. Para disolver el moco espeso se hicieron nebulizaciones con solución de NaCl 0,9%. La terapia antiinflamatoria contenía la aplicación intravenosa de glucocorticoides (Prednisolona 60mg). La fisioterapia diaria fue parte de la estrategia terapéutica. Mediante ventilación invasiva protectora y aplicación de oxígeno se logró una oxigenación adecuada. Suponiendo que la paciente estaba adaptada a la hipercapnia en el cuadro clínico de la EPOC los niveles del pCO₂ se mantuvieron elevados.

Seguimiento y resultados

Los parámetros de inflamación y las temperaturas se normalizaron después de 3 días bajo la aplicación

de ceftazidima. Los leucocitos se mantuvieron elevados debido a la administración de glucocorticoides. En los controles radiológicos no se mostraron infiltrados pulmonares ni edemas así que la paciente fue extubada después de 7 días sin mayores complicaciones. La estadía en la UCI se prolongó por la necesidad de optimizar la ventilación mecánica no invasiva en conjunto con un experto en ventilación mecánica domiciliaria. En el modo de ventilación Continuous Positive Airway Pressure - Assisted Spontaneous Breathing (Pressure Support Ventilation) = CPAP-ASB (PSV), para las noches y en el día de acuerdo a las necesidades de la paciente, se obtuvieron gases sanguíneos adecuados y estables: Gasometría del 09.11.2009 bajo oxigenación con 2L O₂/min.: sO₂: 93,5%, pO₂ 65,7 mmHg, pCO₂ 68,0 mmHg.

Después del traslado de la paciente al departamento de neumología se continuó con la fisioterapia intensiva y la optimización de la medicación. La administración del glucocorticoide fue cambiado a vía oral y la dosis sucesivamente reducida, hasta una dosis de mantenimiento de 15mg. La terapia inhalativa fue manejada a través de un inhalador combinado con un corticoesteroide (budesonida 160µg) y un beta-agonista de acción larga (formoterol 4,5µg) 2 veces por día, 2 aplicaciones y se continuó la inhalación con un antimuscarínico de acción corta (bromuro de ipratropio) 5 veces por día. Para disolver el moco espeso se recomendó la inhalación con NaCl 0,9% 3 veces al día y la toma de acetilcisteína 600mg por día.

El 18 de noviembre del 2009 la paciente pudo ser trasladada a una instalación de recuperación para seguir con la fisioterapia y movilización con el objetivo de que la paciente pueda regresar pronto a su casa para seguir su vida en su ambiente conocido. Lamentablemente la paciente no se dejó convencer del dejar de fumar, explicando que el tabaquismo es una de las causas principales de la enfermedad y un factor de riesgo principal para exacerbaciones futuras, además que juega un rol importante en la evolución desfavorable de la enfermedad.

Discusión

La paciente con EPOC clase de GOLD IV, insuficiencia respiratoria global y enfisema pulmonar conocida, hace 4 años recibió para su casa una ventilación mecánica no invasiva (CPAP) e insuflación continua de oxígeno (2L/min.). Se debe anotar que la paciente ya no salió mucho a la calle, paso en su casa y siguió fumando aprox. 20 tabacos por día. El tabaquismo como causa y factor de riesgo principal para la ECOP es generalmente conocido. Además, la paciente tiene otros factores de riesgo para un desarrollo desfavorable de la enfermedad con exacer-

baciones agudas recidivantes, como la insuficiencia respiratoria global, un enfisema pulmonar y la falta de actividad física. Obviamente la paciente llegó en un estado crítico, con una exacerbación aguda de la ECOP e insuficiencia respiratoria global poniendo la vida de la paciente en riesgo al llegar al hospital.

La terapia rápida, invasiva y amplia, aplicando las directrices internacionalmente establecidas y reconocidas, dieron como resultado que la paciente pudo sobrevivir. En el tratamiento hay que distinguir entre la terapia de una EPOC estable y una EPOC exacerbada. Parte del tratamiento farmacológico de la EPOC estable son los broncodilatadores [9], corticoesteroides¹⁰, inhibidores de la fosfodiesterasa - 4¹¹, metilxantinas¹² y otros medicamentos como agentes mucolíticos¹³ o por ejemplo en caso de deficiencia de alfa-1 antitripsina el tratamiento reconstitutivo con alfa-1 antitripsina¹⁴. La farmacoterapia sirve para disminuir los síntomas, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones. Cada régimen terapéutico debe ser específico en cada paciente, tomando en cuenta la intensidad de los síntomas, el estado de la enfermedad, las comorbilidades y el estado general de la salud.

El tratamiento de la exacerbación por infección de una EPOC contiene la aplicación de oxígeno, broncodilatadores como por ejemplo beta-2 agonistas de acción corta, corticoesteroides sistémicos, antibióticos y tratamientos complementarios¹⁵. En los últimos años se lograron avances importantes en el tratamiento farmacológico de la EPOC y de las exacerbaciones de la EPOC. Nuevos remedios orales como los inhibidores de la fosfodiesterasa-4¹⁶ y nuevas combinaciones de remedios inhalativos como la combinación de beta2-agonistas de acción prolongada con anticolinérgicos de acción prolongada mostraron buenos resultados en los estudios y significaron un beneficio para los pacientes¹⁷. El manejo cauteloso de corticoesteroides orales en casos de exacerbación para una duración de 5 días no se mostró inferior en los resultados, comparando a una terapia de 10 hasta 14 días¹⁸.

La decisión de recetar antibióticos puede ser apoyada por los síntomas clínicos como el aumento de tos, disnea, expectoración y expectoración purulenta combinado con niveles elevados de proteína c reactiva en la sangre. La administración de corticoesteroides inhalativos sigue en discusión y requiere más estudios científicos^{2, 15, 19 -21}. Según las recomendaciones y directrices actuales, se hubiera podido optimizar la terapia en el caso de la paciente del caso clínico presente, cambiando la inhalación con un anti muscarínico de acción corta a un anticolinérgico de acción prolongada, evaluando si se hubiera obtenido resultados positivos para la paciente. Si la paciente hubiera tolerado la terapia

con el cortico esteroide por vía oral se hubiera podido administrar la dosis en menor tiempo, evitando mayores efectos secundarios. La oxigenoterapia y el soporte ventilatorio a través de la ventilación mecánica no invasiva son irrenunciables para la paciente con insuficiencia respiratoria global. El objetivo de la terapia en casos óptimos es mejorar la calidad de vida y la supervivencia a través de aliviar los síntomas, mejorar el estado de la salud, prevenir la progresión de la enfermedad, prevenir y tratar las exacerbaciones y disminuir la mortalidad¹⁵.

El punto clave de este caso clínico es que la paciente no dejó de fumar, que será la acción que más influencia tiene en la evolución de la EPOC, sus exacerbaciones y complicaciones. El tabaquismo como una de las mayores causas y factores de riesgo para el desarrollo y el progreso de la EPOC y de las exacerbaciones agudas son un tema ampliamente investigado y a nivel mundial reconocido²². Calculando, la paciente llega a 54 pack years. El hecho de que la paciente no deja de fumar aumenta el riesgo de aceleración de la enfermedad, de exacerbaciones frecuentes, complicaciones y de la mortalidad^{2, 23, 24}. En el tiempo antes de llegar al hospital la paciente no participo en actividades físicas o programas de rehabilitación pulmonar. Si la paciente recibió vacunas antigripales o antineumocócicas no es conocido. A parte de las consecuencias personales, la carga económica y social de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas en todas las sociedades y sistemas de salud pública es enorme y con tendencia creciente^{3, 4, 25, 26, 27}.

Referencias:

1. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airways obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278:1355-60
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017.
3. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*. 2013; 5:235-245.
4. World Health Organization. Fact Sheet N°310: The top 10 causes of death. 2014.
5. Ko, F. W., Chan, K. P., Hui, D. S., Goddard, J. R., Shaw, J. G., Reid, D. W., and Yang, I. A. Acute exacerbation of COPD. *Respirology* 2016; doi: 10.1111/resp.12780.
6. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax*. 2006; 61(3):250-258.
7. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2014; 5(5):212-227.
8. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et. al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. September 2007; 176(6):532-55.
9. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives Dave Singh. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 79(5):695-708.
10. Falk JA, Minai OA, Mosenifar Z. Inhaled and Systemic Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008; 5(4):506-512.

Conclusión

Utilizando las directrices actuales del año 2016 - 2017 y el acceso a nuevos medicamentos, la paciente en el mejor de los casos hubiera mejorado su estado clínico, los síntomas y su supervivencia. Pero el factor que más influye en la evolución de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en este reporte de caso es el tabaquismo. Si la paciente no cambia sus hábitos de fumar, el pronóstico es y queda desfavorable.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Consentimiento para publicación

La identidad de los individuos participantes en el estudio es anónima y confidencial, por lo que no se obtuvo un consentimiento específico para su publicación.

Aprobación ética y consentimiento

El protocolo y el consentimiento fueron aprobados oportunamente.

Financiamiento

Los recursos fueron provistos por el autor.

Conflicto de interés

El autor No reporta conflicto de interés alguno.

Agradecimientos

El autor agradece a todas las personas que colaboraron en el proceso de la investigación.

11. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11.
12. Ram FS, Jardim JR, Atallah A, et al. Efficacy of theophylline in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2005; 99:135.
13. Poole PJ. Role of mucolytics in the management of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2006; 1(2):123-128.
14. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013; 8:149.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention*, 2016.
16. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 9971: 857–866.
17. Aaron SD. Management and prevention of exacerbations of COPD. *BMJ*. 2014; 349: g5237.
18. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; CD006897.
19. López-Campos JL, Calero Acuña C. What is in the guidelines about the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Review of Respiratory Medicine* Vol. 7, Iss. sup2, 2013.
20. Lococo F, Cesario A, Del Bufalo A, Ciarrocchi A, Prinzi G, Mina M, Bonassi S, Russo P. Novel therapeutic strategy in the management of COPD: a systems medicine approach. *Curr Med Chem*. 2015; 22(32):3655-75.
21. Bonten T., Kasteleyn M., Taube C., Chavannes N. The clinical management of COPD exacerbations: an update. *Expert Review of Clinical Pharmacology* Vol. 9, Iss. 2, 2016.
22. Sasaki H, Sekizawa K, Yanai M, Arai H, Yamaya M, Ohrui T. Effects of air pollution and smoking on chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Tohoku J Exp Med*. 1998 Nov; 186(3):151-67.
23. Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, Mannino DM, Strauss DJ. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: Findings from the NHANES III Follow-up Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2009; 4:137-148.
24. Laniado - Laborín R. Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Parallel Epidemics of the 21st Century*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2009; 6(1):209-224.
25. Lewis A, Torvinen S, Dekhuijzen PNR, et al. The economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and the impact of poor inhalation technique with commonly prescribed dry powder inhalers in three European countries. *BMC Health Services Research*. 2016; 16:251.
26. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Hallal PC, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al., for the PLATINO Team. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2008; 12:709–712.
27. Laniado - Laborín R. Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Parallel Epidemics of the 21st Century*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2009; 6(1):209-224.