

Técnica de uso de inhaladores y su impacto en la calidad de vida de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Use of Inhalers and their Impact on the Quality of Life of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Ivonne Ramírez Alarcón,* Ivonne Roy García**

Resumen

Objetivo: determinar el impacto de la técnica de uso de los inhaladores en la calidad de vida de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **Métodos:** se realizó un estudio transversal analítico. Se incluyeron pacientes de 40 a 85 años, con diagnóstico de EPOC que utilizaran inhaladores, adscritos a la Unidad de Medicina Familiar (UMF) no. 28 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). La evaluación de la técnica de uso de inhaladores se realizó mediante una lista de cotejo, la medición de calidad de vida se hizo mediante el instrumento COPD Assessment Test (CAT), el apego al tratamiento se llevó a cabo mediante el test de Morinsky-Green, la estadificación del grado de severidad de EPOC se ejecutó con la escala de disnea del Medical Research Council (MRC); se analizó el tiempo de evolución de la enfermedad, exacerbaciones, hospitalizaciones durante el último año, así como el uso de oxigenoterapia. **Resultados:** se incluyó un total de 330 participantes, de los cuales 220 fueron mujeres (60.4%), con una mediana de 74 años, Rango Intercuartilar (RI) 66.83, con apego al tratamiento farmacológico en 313 pacientes (94.8%), de los cuales 129 mostraron una técnica adecuada de uso de inhaladores (39.1%). En los pacientes con alto y muy alto impacto en la calidad de vida se encontró mayor número de exacerbaciones y hospitalizaciones. Los factores de riesgo que impactan en la calidad de vida de estos pacientes fueron: técnica inadecuada de uso de inhaladores, que mostró un OR de 5.35 (IC 95% 1.92-14.86), así como la edad e índice de masa corporal (IMC). **Conclusiones:** la inadecuada técnica de uso de los inhaladores, mayor edad e IMC < 23 son variables que deterioran la calidad de vida de los pacientes con EPOC. El uso correcto de los inhaladores debe ser una parte indispensable del tratamiento de los pacientes con EPOC.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, calidad de vida, apego al tratamiento, inhalador

Recibido: 17/04/2018
Aceptado: 09/08/2019

*UMF no. 28, IMSS.

**División de Desarrollo a la Investigación,
Centro de Adiestramiento e Investigación
Clínica, Centro Nacional Siglo XXI, IMSS.

Sugerencia de citación: Ramírez Alarcón I, Roy García I. Técnica de uso de inhaladores y su impacto en la calidad de vida de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aten Fam. 2019;26(4):123-128. Doi:<http://dx.doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2019.4.70787>

Correspondencia:
Ivonne Roy García
ivonne3316@gmail.com

Summary

Objective: to determine the impact on quality of life in the use of inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** analytical and cross-sectional study. Patients using inhalers, aged 40 to 85 years, diagnosed with COPD, attending the Family Medicine Unit (FMU) no. 28 of the Mexican Institute of Social Security Institute (IMSS) were included. The evaluation of the technique of using inhalers was carried out through a checklist, quality of life was measured using the COPD Assessment Test (CAT), adherence to treatment was carried out using the Morinsky-Green test, staging the degree of severity of COPD was implemented on the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale; the progression of the disease, exacerbations, hospitalizations over the past year, as well as the use of oxygen therapy were also analyzed. **Results:** a total of 330 participants were included, of whom 220 were women (60.4%), with an average age of 74 years, interquartile range (IR) 66.83, with adherence to pharmacological treatment in 313 patients (94.8%), of whom 129 showed an adequate technique of use of inhalers (39.1%). The highest number of exacerbations and hospitalizations were found in patients with high and very high impact on quality of life. Risk factors found impacting the quality of life of these patients were: inadequate technique of use of inhalers, which showed an OR of 5.35 (CI 95% 1.92-14.86), as well as age and body mass index (BMI). **Conclusions:** the inadequate technique of use, older age and BMI <23 are variables that deteriorate the quality of life of COPD patients. The correct use of inhalers should be an indispensable part of treating COPD patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, treatment adherence, inhaler

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema de salud en todo el mundo. En México es la cuarta causa de mortalidad y la proyección de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere que para el año 2020 será la tercera causa de mortalidad general.¹ La EPOC impone cargas considerables a los sistemas de salud, la economía, la sociedad y la calidad de vida de los pacientes.^{2,3} Las repercusiones de la enfermedad son multiorgánicas y son capaces de afectar cualquier tejido, ya sea por la hipoxia o hipercapnia, por la inflamación sistémica o por el sedentarismo secundario a la disnea que sufren los pacientes.⁴

La EPOC es una enfermedad crónica, los pacientes evolucionan progresivamente a estadios severos de la enfermedad condicionando una disminución en su calidad de vida, entendida como la repercusión de la enfermedad sobre el estado de salud según la percepción personal del paciente, con consecuencias en sus actividades laborales y de la vida diaria. Se estima que para el año 2030 será la séptima causa de años perdidos de vida.⁵⁻⁷

Conocer los factores de riesgo que impactan en la calidad de vida es un requisito para poder mejorarla. Estudios previos han evaluado como factores de riesgo a la edad, sexo, apego al tratamiento, técnica de uso de inhaladores y comorbilidades, con resultados discordantes.^{8,9} Debido a este contexto, el objetivo del presente estudio fue determinar el impacto de la técnica de uso de los inhaladores en la calidad de vida en pacientes con EPOC.

Métodos

Se realizó un estudio transversal analítico que incluyó a pacientes con diagnóstico de EPOC con uso de inhaladores, adscritos a la Unidad de Medicina Familiar (UMF) no. 28 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de 40 a 85 años, que aceptaron participar y firmar consentimiento informado. Se excluyó a pacientes con alguna enfermedad crónica adicional a la EPOC que condicionara una limitación en su vida diaria (neoplasia, secuelas de enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o hepática graves). Este proyecto contó con la aprobación del Comité Local de Investigación en Salud local correspondiente.

Para determinar el impacto en la calidad de vida, se utilizó el cuestionario COPD Assessment Test (CAT). Este instrumento consta de ocho preguntas, cada pregunta se puntúa de 0 a 5 puntos según la intensidad del síntoma, de acuerdo con el puntaje total se tienen cuatro categorías: bajo impacto (0-10 puntos), medio impacto (11-20 puntos), alto impacto (21-30 puntos), muy alto impacto (31-40 puntos), a mayor impacto peor calidad de vida.¹⁰ El apego al tratamiento farmacológico se midió mediante el test de Morinsky-Green y consta de cuatro preguntas con respuestas dicotómicas acerca de la toma o aplicación de sus medicamentos; para considerar si existe adherencia, el paciente debe contestar correctamente a todas las preguntas.¹¹ La técnica de inhalación fue evaluada por el investigador mediante una lista de cotejo, de acuerdo con el tipo de inhalador. Se consideró como adecuada la técnica de inhalación después de que se llevaron a cabo, al completo, los diez pasos incluidos en dicha lista.

La severidad del EPOC se evaluó con la escala MRC modificada que contempla cinco rangos, estos van del 1 al 5, en los que la puntuación más alta expresa una mayor limitación funcional.⁶ Se evaluó mediante el interrogatorio la edad, antecedente de tabaquismo, tiempo de evolución de EPOC, número de exacerbaciones y hospitalizaciones en el último año, uso de oxígeno suplementario, así como el tiempo de uso y antecedente de comorbilidades. El IMC se calculó a partir del peso en kg dividido entre la estatura en m².

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v. 25. Para el análisis de las características generales de la población se calcularon las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas; las variables cuantitativas no se distribuyeron de forma normal, por lo que se calculó mediana y rango intercuartilar. Para evaluar las diferencias de los participantes de acuerdo con el nivel de impacto en la calidad de vida, se utilizó la prueba Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas y χ^2 para las variables cualitativas. Para conocer la asociación entre técnica de inhalación e impacto alto y muy alto en la calidad de vida se utilizó la prueba χ^2 y se calculó OR con su IC 95%. Para conocer otros factores de riesgo asociados con impacto en la calidad de vida se elaboró un modelo de regresión logística múltiple ajustado por la variable técnica de inhalación y por las variables apego al tratamiento, edad, índice de masa corporal (IMC) y sexo; se calcularon coeficientes β , OR e IC 95%.^{12,13}

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la fórmula de diferencia de proporciones, con un valor de delta de 13.7% (mala calidad de vida de 20% en pacientes con técnica adecuada de uso de inhalado-

res vs 30.7% de mala calidad de vida en pacientes con técnica inadecuada), con un intervalo de confianza de 95% y un poder estadístico de 80.

Resultados

Como resultado del cálculo del tamaño de muestra, se incluyó un total de 330 participantes, de los cuales 220 fueron mujeres (60.4%), la mediana de edad fue de 74 años (rango intercuartilar 66-83), el grado de escolaridad encontrado con mayor frecuencia fue el de primaria en 204 participantes (61.6%). Al evaluar los antecedentes patológicos se encontró que 222 participantes tienen antecedente de tabaquismo (67.3 %), la mediana de IMC fue de 26.9 kg/m² (rango intercuartilar 23.3 - 29.0), 158 de los pacientes se encontraron con sobrepeso (47.9%) y 321 presentaron co-

morbilidades (97.3 %). Al evaluar las condiciones generales de pacientes con EPOC se determinó una mediana de tiempo de diagnóstico de diez años (rango intercuartilar 6 - 15), con uso de oxigenoterapia de 12 horas al día (rango intercuartilar 8 - 18), presentando en el último año una mediana de dos exacerbaciones (rango intercuartilar 1 - 3).

En la tabla 1 se resumen las condiciones clínicas y apego al tratamiento de los pacientes con EPOC, es posible observar que 313 pacientes presentaron un adecuado apego al tratamiento (94.8%), de los cuales solo 129 mostraron una adecuada técnica de inhalación (30.1%). Al analizar la variable de calidad de vida, la mediana de puntaje fue 12 (rango intercuartilar 5 - 18); 144 pacientes presentaron bajo impacto en la calidad de vida (43.6%), 123 estu-

Tabla 1. Condiciones clínicas y apego al tratamiento en pacientes con EPOC

	n (%)
Apego al tratamiento	
Sí	313 (94.8)
No	17 (5.2)
Técnica de inhalación	
Adecuada	129 (39.1)
No adecuada	201 (60.9)
Severidad de disnea	
Grado 0	7 (2.1)
Grado 1	78 (23.6)
Grado 2	130 (39.4)
Grado 3	95 (28.8)
Grado 4	20 (6.1)
Nivel de impacto en la calidad de vida	
Bajo impacto	144 (43.6)
Medio Impacto	123 (37.3)
Alto impacto	51 (15.5)
Muy alto impacto	23 (3.6)

Tabla 2. Características generales: impacto en la calidad de vida

Características basales	Nivel de impacto en la calidad de vida				
	Bajo n=144	Medio n=123	Alto n=51	Muy Alto n=12	P
Sexo^a					
Masculino	60 (41.7)	48 (39.0)	17 (33.3)	5 (41.7)	p=0.432
Femenino	84 (58.3)	75 (61.0)	34 (66.7)	7 (58.3)	
Comorbilidades^a					
Sí	138 (95.8)	120 (97.6)	51 (100)	12 (100)	p=0.095
No	6 (4.2)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Uso de oxigenoterapia^a					
Sí	111 (77.1)	119 (96.7)	51 (100)	12 (100)	p<0.001
No	33 (22.9)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Apego al tratamiento^a					
Sí	141 (97.9)	116 (94.3)	46 (90.2)	10 (83.3)	p=0.004
No	3 (2.1)	7 (5.7)	5 (9.8)	2(16.7)	
Técnica de inhalación^a					
Adecuada	87 (60.4)	37(30.1)	4(7.8)	1(8.3)	p<0.001
No adecuada	57 (39.6)	86 (69.9)	47(92.2)	11(91.7)	
Edad (años)^b	68 (61,75)	77 (72,83)	84(77,90)	88 (78.2,90.7)	p<0.001
IMC (kg/m2)^b	27.0 (24.4, 29.3)	27.7 (24.3, 29.3)	22.5 (19.8, 26.9)	27.4 (22.2,30.0)	p<0.001
(Tiempo de evolución (años)^b	7 (5, 9)	12 (8, 15)	18 (12, 20)	20 (18, 28.75)	p<0.001
Tiempo de uso de oxígeno (horas)^b	8 (4, 12)	16 (8, 18)	24 (18, 24)	24 (24, 24)	p<0.001
Número de exacerbaciones^b	1 (1, 2)	2 (1, 3)	3 (3, 3)	3.5(3, 4)	p<0.001
Número de hospitalizaciones^b	0.0 (0.0, 1)	1 (1, 2)	2 (1, 2)	3(2, 3)	p<0.001

^aLos datos son presentados en frecuencias y porcentajes, χ^2

^bLos datos son presentados en medianas y RIC, Kruskal Wallis

vieron en medio impacto (37.3%), 51 en alto impacto (15.5%) y 23 pacientes tuvieron muy alto impacto en la calidad de vida (3.6%).

En la tabla 2 se pueden observar las características generales de acuerdo con el nivel de afectación en la calidad de vida. No se observaron diferencias entre grupos para las variables de sexo y enfermedades crónico degenerativas. Se observaron diferencias significativas en las variables uso de oxigenoterapia, apego al tratamiento, técnica de inhalación, edad, IMC, tiempo de diagnóstico de EPOC, tiempo de uso de oxígeno, número de exacerbaciones y hospitalizaciones.

En la tabla 3, el modelo de regresión logística sin ajuste, para la variable mala técnica de uso de inhaladores mostró un OR de 10.05 (IC 95% 3.9 - 25.8), para falta de apego mostró un OR de 3.21 (IC 95% 1.17 - 8.8). Al evaluar el modelo de regresión logística ajustado, la mala técnica de aplicación mostró un OR de 5.35 (IC 95% 1.92 - 14.86), la variable apego al tratamiento presentó un OR de 2.02 (IC 95% 0.59 - 6.85), mientras que la variable sexo masculino presentó un OR de 1.17 (IC 95% 0.59 - 2.99), la variable IMC < 23 tuvo un OR de 2.88 (IC 95% 1.34 - 6.20), el IMC 23 - 27 mostró un OR de 1.30 (IC 95%

0.56 - 2.99) y la edad presentó un OR de 1.09 (IC 95% 1.05 - 1.14).

Discusión

El medicamento inhalado es la piedra angular del tratamiento de pacientes con EPOC, sin embargo, su eficacia depende de la técnica de uso de inhna-ladores.¹⁴ Al analizar los resultados de este estudio se determinó que 94.8% de los participantes tuvo adherencia al tratamiento, de los cuales solo 39.1% tuvo una adecuada técnica de uso de inhaladores; estos resultados son similares a lo que reportan Golpe Gómez y cols,¹⁵ quienes determinaron que solo 31% de

Tabla 3. Modelo de regresión logística para predicción de alto y muy alto impacto en la calidad de vida

	Coefficiente b	OR ^a	CI _{95%}	p	Coefficiente b	OR ^b	CI _{95%}	p
Buena técnica de uso de inhaladores		1	Referencia			1	Referencia	
Mala técnica de uso de inhaladores	2.30	10.05	3.91-25.87	<0.001	1.67	5.35	1.92-14.86	0.001
Con apego farmacológico		1	Referencia			1	Referencia	
Sin apego farmacológico	1.16	3.21	1.17-8.80	0.023	0.70	2.02	0.59-6.85	0.256
Sexo femenino		1	Referencia			1	Referencia	
Sexo masculino	-0.23	0.79	0.44-1.40	0.420	0.16	1.17	0.59-2.32	0.641
IMC <23 kg/m ²	1.61	5.01	2.58-9.75	<0.001	1.06	2.88	1.34-6.20	0.007
IMC 23-27 kg/m ²	0.28	1.33	0.63-2.80	0.447	0.26	1.30	0.56-2.99	0.531
IMC >27 kg/m ²		1	Referencia			1	Referencia	
Edad (años)	0.11	1.12	1.08-1.16	<0.001	0.09	1.09	1.05-1.14	<0.001

^aModelo de regresión sin ajuste

^bModelo de regresión logística múltiple, ajustado por apego farmacológico, técnica de inhalación, sexo, IMC y edad

los pacientes tuvo una adecuada técnica de inhalación. Estos resultados hacen necesario destacar la importancia de la evaluación de la técnica de inhalación y no solo el apego al tratamiento, para disminuir la incidencia de complicaciones.¹⁶

Una adecuada técnica de inhalación es necesaria para lograr el control de la patología, un paciente con adecuado control tiene menor grado de disnea, menor limitación en las actividades de la vida diaria y, por lo tanto, mejor calidad de vida.¹⁷ En pacientes que presentaron alto y muy alto impacto en la calidad de vida se encontró una mayor frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones, tal y como se reporta en otros estudios.^{18,19}

Al analizar otros factores de riesgo se determinó que el IMC < 23 kg/m² es un factor de riesgo asociado a deterioro en la calidad de vida. Las enfermedades crónicas como la EPOC se acompañan de disfunción hormonal e inflamatoria que condicionan un aumento en el catabolismo y pérdida de la masa muscular, lo

cual se explica por el aumento de citoquinas inflamatorias.²⁰ La disminución de la masa muscular se asocia a debilidad y disminución de la movilidad, generando dependencia en las actividades de la vida diaria, lo cual propicia una menor calidad de vida y un aumento en la mortalidad.^{21,22}

Al evaluar la variable edad, se encontró que es un factor de riesgo que impacta en la calidad de vida. Durante el envejecimiento se presentan cambios en la capacidad pulmonar vital, con una disminución de 10 a 20 ml por año en adultos mayores sanos, mientras que en pacientes con EPOC disminuye 30 ml por año, esto condiciona disnea y limitación funcional.²³⁻²⁵

Las posibles limitaciones de este estudio se deben al diseño transversal y la falta de evaluación de la severidad de la enfermedad mediante un indicador objetivo, como podría ser el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF 1).²¹ Las fortalezas de este estudio se manifiestan gracias al uso de un instru-

mento validado en población mexicana para la medición de calidad de vida, así como la evaluación de la técnica de inhalación en cada participante.

Conclusión

Los factores de riesgo que impactan de manera negativa en la calidad de vida del paciente con EPOC son una mala técnica de aplicación de los inhaladores, el IMC < 23 kg/m² y una mayor edad. La comprensión de los determinantes de la calidad de vida en pacientes con EPOC muestra la necesidad de llevar a cabo estrategias en el primer nivel de atención para mejorar la técnica de uso de inhaladores y fomentar la integración de grupos de apoyo para pacientes con EPOC, con la finalidad de mejorar el apego, la técnica de inhalación y el control de la enfermedad.

Agradecimientos

Este proyecto forma parte de la iniciativa M: @iniciativaMp

Referencias

1. Buist A, McBurnie M, Vollmer W, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a populationbased prevalence study. *The Lancet*. 2017;370(9589):741-50.
2. Rycroft C, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012;7:457-494.
3. López Giraldo A, Rodríguez Roisin R, Agustí García Navarro A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualización 2014. *Medicina Balear*. 2013;29(1):43-48.
4. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):741-50.
5. Fernández López L, Fernández Fidalgo F, Cieza A. Los conceptos de calidad de vida, salud y bienestar analizados desde la perspectiva de la Clasificación Internacional del Funcionamiento (CIF). *Revista española de salud pública*. 2010;84:169-184.
6. Dekhuijzen PR, Bjermer L, Lavorini F, Ninane V, Molimard M, Haughney J. Guidance on handheld inhalers in Asthma and COPD guidelines. *Respiratory Medicine*. 2014;108(5):694-700.
7. Casanova C, García I, Torres JP. La disnea en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2015;41(3):24-32.
8. Brandl M, Böhmer M, Brandstetter S, Finger T, Fischer W, Pfeifer M, et al. Factors associated with generic health-related quality of life (HRQOL) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a cross-sectional study. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(2):766-775.
9. Wacker E, Hunger M, Karrasch S, Heinrich J, Peters A, Schulz H, et al. Health-related quality of life and chronic obstructive pulmonary disease in early stages-longitudinal results from the population-based cohort in a working age population. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14(1):134.
10. Pedrozo Pupo JC, Campo Arias A. Desempeño clínico de la escala de evaluación de la EPOC (CAT). *Neumología y Cirugía de tórax*. 2017;76(3):248-252.
11. Rodríguez Chamorro MA, García Jiménez E, Amariles Muñoz P, Rodríguez Chamorro A, Faus Dáder MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizado en la práctica clínica. *Atención Primaria*. 2008;40(8):423-7.
12. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996;49(12):1373-9.
13. Austin PC, Steyerberg EW. The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2015;68(6):627-36.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Obstructive Lung Disease*. 2019:63-82.
15. Golpe Gómez R, Mateos Colino A, Soto Franco I. Técnica inadecuada en el empleo de inhaladores en pacientes atendidos en una consulta de neumología. *Anales de Medicina Interna*. 2001;18(2):25-29.
16. Horvat N, Locatelli I, Kos M, Janežič A. Medication adherence and health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Pharmaceutica*. 2018;68(1):117-125.
17. Usmani S, Lavorini F, Marshall J, Heron L, Farington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respiratory research*. 2018;19(1):10.
18. Shavro SA, Ezhilarasu P, Augustine J, Bechtel JJ, Christopher D. Correlation of health-related quality of life with other disease severity indices in Indian chronic obstructive pulmonary disease patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012;7:291-296.
19. Durán Montes LA, Cisneros Sandoval FJ, Gutiérrez Román EA. Calidad de vida en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: experiencia de un hospital del occidente, México. *Revista Médica del Instituto Mexicano Seguro Social*. 2015;53(3):380-5.
20. Debigaré R, Marquis K, Côté H, Tremblay R, Michaud A, LeBlanc P, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest*. 2003;124(1):83-9.
21. Alcolea Batres S, Villamor León J, Álvarez-Sala R. EPOC y estado nutricional. *Archivos Bronconeumología*. 2007;43(5):283-8.
22. Mete B, Pehlivan E, Gulbas G, Günen H. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:3307-3312.
23. Martínez CH, Díaz AA, Parulekar AD, Rennard SI, Kanner RE, Hansel NN, et al. Age-Related Differences in Health-Related Quality of Life In COPD: an analysis of the COPDGen and SPIROMICS cohorts. *Chest*. 2016;149(4):927-935.
24. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2015;3(4):151-154.
25. Collado Mateo D, Adsuar JC, Olivares PR, García Gordillo MA. Calidad de vida relacionada con la salud en personas chilenas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Revista Médica de Chile*. 2017;145(2):147-155.