



La U INVESTIGA

ARTÍCULO CIENTÍFICO/ SCIENTIFIC PAPER

MEDICINA

Volumen 4. Número 1. Enero - Junio 2017

ISSN 1390-910X

EXACERBACIÓN AGUDA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EAEPOC) POR INFECCIÓN: REPORTE DE CASO SOBRE UNA PACIENTE CON EPOC ESTADIO GOLD IV

ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (AECOPD) BY INFECTION: A CASE REPORT OF A PATIENT WITH COPD GOLD STAGE IV

Aymaru Kailli Yaulema Riss

DOCTOR/ PHD EN MEDICINA DE LA CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLÍN, ALEMANIA/ GRADUADO EN MEDICINA HUMANA DE LA CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLÍN, ALEMANIA/ DOCENTE E INVESTIGADOR DE LA ESCUELA DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE SALUD PÚBLICA - ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO, ECUADOR

Autor para correspondencia: aymaru_riss@gmx.de

Manuscrito recibido el 19 de Abril del 2017
Aceptado, tras revisión, el 1 de Junio del 2017

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se caracteriza por una obstrucción del flujo respiratorio, que no es completamente reversible. Por lo general la obstrucción evoluciona progresivamente y se asocia a una reacción inflamatoria pulmonar patológica frente a gases tóxicos o partículas. La exacerbación aguda por infección es una complicación grave que puede amenazar la vida del paciente. El presente reporte de caso trata sobre una paciente de 68 años de edad con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica diagnosticada anteriormente. La enfermedad se complica frente a una exacerbación bacteriana aguda que lleva a la paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos para una terapia compleja. Se describirá su llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos, el diagnóstico consecutivo, las estrategias terapéuticas, la recuperación y el “outcome” de la paciente. El objetivo del presente caso es analizar las terapias actuales recomendadas por las directrices internacionales reconocidas, por ejemplo directrices de la “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)”, debatir los nuevos esquemas terapéuticos y remarcar la importancia del abandono del tabaquismo en un cuadro de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Palabras claves: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección, tabaquismo

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is characterized by airflow limitation that is not fully reversible. Generally obstruction evolves progressively and is associated with an abnormal inflammatory response of the lung to toxic particles or gases. An acute exacerbation induced by infection is a complication that can threaten patient's life. This case report reviews a 68 year old woman with known chronic obstructive pulmonary disease. Exposed to a bacterial infection the disease of the patient aggravates and leads to an admission at intensive care unit and complex treatment. The following describes the arrival at intensive care unit, diagnostic procedures, therapy, recuperation and outcome of the patient. Objective of the case report is to analyze current therapy strategies, like for example from the “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)”, compared to former standard treatment regimens and emphasize the importance of smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease treatment.

Key words: pulmonary disease, chronic obstructive, infection, smoking

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en inglés chronic obstructive pulmonary disease (COPD) o chronic obstructive lung disease (COLD), 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 podrían evitar. Es una enfermedad que se caracteriza por producir una obstrucción que no es completamente reversible y por una disminución del flujo respiratorio que se determina mediante la espiración forzada. En la EPOC se produce un aumento en la resistencia de las vías respiratorias pequeñas y de la “compliance” o de las dos. En la fisiopatología, la remodelación toma un rol importante, la pérdida de parénquima e inestabilidad bronquial, la disfunción mucociliar e hiperreactividad bronquial inespecífica. Para comprobar la obstrucción y medir el grado de la obstrucción se mide el “volumen espiratorio forzado en el primer segundo” (VEF1) y el cociente VEF1/CVF (volumen espiratorio forzado en el primer segundo/ capacidad vital forzada). 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. Con el progreso de la enfermedad se puede desarrollar un enfisema pulmonar obstructivo que puede llegar a una hipertensión pulmonar con cor pulmonale y a una insuficiencia respiratoria crónica. Otra complicación es la exacerbación aguda recidivante de la EPOC, que empeora la evolución de la enfermedad. En resumen es una enfermedad crónica que afecta directa-

mente la calidad y las expectativas de vida de los pacientes que la padecen.

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. A nivel mundial la EPOC con 3,1 millones de muertos, representa un 6 % de todas las muertes registradas en el año 2012. Ocupa el tercer puesto de las causas de muerte a nivel mundial. 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 medicación (2). 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 enfermedad (7). Parte del tratamiento son los broncodilatadores, corticoesteroides, antibióticos, oxigenación y ventilación mecánica no invasiva dependiendo de la gravedad de la exacerbación (2).

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, y que debido a

las complicaciones fue ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos (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 rehabilitación. El reto del trabajo presente es compa-

rar las estrategias terapéuticas de ese tiempo con las actuales, tomando en cuenta las innovaciones terapéuticas a las cuales tenemos acceso ahora en el año 2017 y discutir si los nuevos medicamentos hubieran hecho una diferencia en el tiempo de la estadía de la paciente en el hospital y en el “outcome” de la paciente.

Información clínica

La paciente de 68 años de edad, 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 aproximadamente 20 cigarrillos por día, el primer diagnóstico de la enfermedad obstructiva pulmonar crónica tuvo a los 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 con la modalidad CPAP (en inglés: continuous positive airway pressure; en español: presión positiva continua en la vía aérea) 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 anteriores a su 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 menos aún a la aplicación de medicamentos, así que los paramédicos y el emergenciólogo decidieron entubar a la paciente en el lugar. Llegando al hospital la paciente fue directamente recibida en la UC.

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
sO ₂ 87,5%; pH 7,26
pO ₂ 54,2 mmHg
pCO ₂ 109 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. <u>Resultado:</u> Signos de enfisema pulmonar. No hay signos de neumonía.
Ecocardiografía transtoracica 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);

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 que la paciente demostró un trastorno ventilatorio obstructivo y restrictivo (Tabla 1).

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 un 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 antiobstructiva y antiinflamatoria intensiva. Como broncodilatadores fueron aplicados simpaticomiméticos beta2 de acción corta (salbutamol) y anticolinérgicos (antimuscarínico de acción corta: bromuro de ipratropio) 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, se realizó 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), Tabla 2, 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 cambiada a vía oral y la dosis fue sucesivamente reducida, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 15mg. La terapia inhalatoria fue manejada a través de un inhalador combinado con un corticoesteroide (budesonida 160µg) y un beta-agonista de acción prolongada (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 al 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 a su casa. Lamentablemente la paciente no se pudo convencer de abandonar el hábito de fumar, aún explicándole 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.

Tabla 2 Ventilación mecánica no invasiva CPAP-ASB (PSV)

IPAP 15,0 mbar
EPAP 5,0 mbar
Rampe 4
Trigger I 2
Trigger E auto

DISCUSIÓN

La paciente con EPOC estadio de GOLD IV, insuficiencia respiratoria global y enfisema pulmonar conocido, hace 4 años recibió para uso en su casa una ventilación mecánica no invasiva en modalidad CPAP y una insuflación continua de oxígeno (2L/min.). Se debe anotar que la paciente la mayor parte del tiempo permaneció en su departamento y siguió fumando aproximadamente 20 cigarrillos por día. El tabaquismo como causa y factor de riesgo principal para la EPOC es generalmente conocido (8). Además la paciente tiene otros factores de riesgo para un desarrollo desfavorable de la enfermedad con exacerbaciones agudas recidivantes, como la insuficiencia respiratoria global, un enfisema pulmonar y la falta de actividad física. Obviamente la paciente llegó al hospital en un estado crítico, con una exacerbación aguda de la EPOC e insuficiencia respiratoria global, poniendo la vida de la paciente en riesgo. La intervención fue rápida con la aplicación de una terapia invasiva y amplia, y el uso de las directrices internacionalmente establecidas y reconocidas de ese tiempo, dieron como resultado que la paciente sobrevivió a la exacerbación aguda. En el tratamiento hay que diferenciar entre la terapia de una EPOC estable y una EPOC exacerbada. Parte del tratamiento farmacológico de la EPOC estable son los broncodilatadores (9),

corticoesteroides (10), inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (11), metilxantinas (12) y otros medicamentos como agentes mucolíticos (13) o p.ej. en caso de deficiencia de alfa-1 antitripsina el tratamiento reconstitutivo con alfa-1 antitripsina (14). La farmacoterapia se utiliza para disminuir los síntomas, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones. Cada régimen terapéutico debe ser específico e individualizado en cada paciente, tomando en cuenta criterios como la intensidad de los síntomas, el estado de la enfermedad, los efectos secundarios de los medicamentos, las comorbilidades y el estado general de la salud del paciente. El tratamiento de la exacerbación por infección de una EPOC abarca la aplicación de oxígeno, broncodilatadores como p.ej. beta2-agonistas de acción corta, corticoesteroides sistémicos, antibióticos y tratamientos complementarios (15).

En los últimos años se lograron avances importantes en el tratamiento farmacológico de la EPOC y de las exacerbaciones de la EPOC. Nuevos medicamentos orales como los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (16) y nuevas combinaciones de medicamentos inhalados 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 pacientes (17). 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 días (18). 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 in-

halados sigue en discusión y requiere más estudios científicos (2,15,19-21). En la fase aguda del presente caso, la paciente recibió una terapia antimicrobiana (ceftazidima), antiobstructiva (simpaticomiméticos beta2 de acción corta como salbutamol y anticolinérgicos de acción corta como bromuro de ipratropio por vía inhalatoria) y antiinflamatoria (prednisolona). Fue necesario también la intubación y ventilación mecánica de la paciente. Comparando las recomendaciones actuales de la “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” del año 2017 para la exacerbación de la EPOC, no se puede observar mayores cambios en el régimen terapéutico. Están recomendados simpaticomiméticos beta2 de acción corta, anticolinérgicos de acción corta, corticoesteroides sistémicos, el caso dado antibióticos, ventilación mecánica no invasiva y si es necesario la intubación con ventilación mecánica invasiva.

Aunque con las nuevas directrices de la “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” del año 2017, se puede confirmar que se hubiera podido optimizar la terapia consecutiva después de la fase aguda, cambiando la inhalación con el anticolinérgico de acción corta a un anticolinérgico de acción prolongada y combinarle con un simpaticomimético beta2 de acción prolongada, como está recomendado, evaluando si se hubiera obtenido resultados positivos para la paciente y una reducción del tiempo de la estadía en el hospital. Es conocido que Tiotropio mejora la eficacia de la rehabilitación pulmonar. La aplicación de corticoesteroides inhalados hay que evaluar críticamente por sus efectos secundarios y la falta de evidencia para su beneficio a largo plazo. Se podrá considerar una terapia inhaladora triple con un simpaticomimético beta2 de acción prolongada, anticolinérgico de acción prolon-

gada y un corticoesteroide inhalado. Si la paciente hubiera tolerado la terapia con el corticoesteroide por vía oral se hubiera podido administrar la dosis en menor tiempo, evitando mayores efectos secundarios. También existen inhibidores de la fosfodiesterasa-4 que mejoran en pacientes con EPOC severa y exacerbaciones frecuentes la función pulmonar y reducen las exacerbaciones. En la EPOC estable se observó que la administración de acitromicina y eritromicina a largo plazo reduce las exacerbaciones. La oxigenoterapia y el soporte ventilatorio a través de la ventilación mecánica no invasiva son obligatorias para la paciente con insuficiencia respiratoria global, de igual manera la terapia complementaria con inhalaciones con NaCl 0,9% y la toma de acetilcisteína y la fisioterapia respiratoria (2). 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 mortalidad. El régimen terapéutico tiene que estar individualizado y elegido según los criterios arriba mencionados.

El punto clave de este caso clínico es que la paciente no abandonó el hábito de fumar, 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 reconocido (22). La paciente llega a 54 pack years y el hecho de que no deja de fumar, aumenta el riesgo de aceleración de la enfermedad, de exacerbaciones frecuentes, complicaciones y de la mortalidad (2, 23, 24). Antes de llegar al hospital la paciente no participo de actividades

físicas o programas de rehabilitación pulmonar. Si la paciente recibió vacunas antigripales o antineumococicas 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 (3,4,25-27).

Se puede llegar a la conclusión que uti-

lizando las directrices actuales del año 2017 y con el acceso a nuevos conocimientos y 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med.* 2014 Mar;35(1):1-6.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2017 Report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [updated 2017; cited 2017 april 16]. Available from: <http://goldcopd.org/>
3. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013 Jun 17;5:235-45.
4. World Health Organization. Fact Sheet N°310: The top 10 causes of death. [Internet]. WHO website 2014 [updated January 2017, cited 2017 Jan 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
5. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology* 2016 Oct;21(7):1152-65.
6. Miravittles M, García-Polo C, Domenech A, Villegas G, Conget F, de la Roza C. Clinical outcomes and cost analysis of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2013 Oct;191(5):523-530.
7. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014 Sep; 5(5):212-227.
8. Galán I, Simón L, Boldo E, Ortiz C, Fernández-Cuenca R, Linares C, et al. in hospitalizations for chronic respiratory diseases after two successive smoking bans in Spain. *PloS One.* 2017 May 24;12(5):e0177979.
9. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives Dave. *Br J of Clin Pharmacol.* 2015 May;79(5):695-708.
10. Sun X, HE Z, Zhang J, Deng J, Bai J, Li M, et al. Compare the efficacy of inhaled budesonide and systemic methylprednisolone on systemic inflammation of AECOPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015 Apr;31:111-6
11. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 4;(11):CD002309.
12. Zhang J, Feng M, Qu J. Low Dose Theophylline Showed an Inhibitory Effect on the Production of IL-6 and IL-8 in Primary Lung Fibroblast from Patients with COPD. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:492901.
13. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD001287.
14. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:149.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Mangement, and Prevention. A Guide for Health Care Professionals 2017 Edition [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [updated 2017; cited 2017 april 16]. Available from: <http://goldcopd.org/>
16. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chro-

- nic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 7;385(9971):857–66.
17. Aaron SD. Management and prevention of exacerbations of COPD. *BMJ*. 2014;349:g5237.
 18. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 10;(12):CD006897.
 19. López-Campos JL, Calero Acuña C. What is in the guidelines about the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Rev Respir Med*. 2013 Apr;7(2 Suppl):43-51
 20. Lococo F, Cesario A, Del Bufalo A, Ciarrocchi A, Prinzi G, Mina M, et al. Novel therapeutic strategy in the management of COPD: a systems medicine approach. *Curr Med Chem*. 2015;22(32):3655-75.
 21. Bonten TN, Kasteleyn MJ, Taube C, Chavannes NH. The clinical management of COPD exacerbations: an update. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(2):165-7
 22. Salvi S. Tobacco Smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014 Mar;35(1):17-27
 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. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:137-148.
 24. Pirozzi C, Scholand MB. Smoking cessation and environmental hygiene. *Med Clin North Am*. 2012 Jul;96(4):849-67
 25. Lewis A, Torvinen S, Dekhuijzen PNR, Chrystyn H, Watson AT, Blackney M, 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 Serv Res*. 2016; 16:251.
 26. Menezes AM, Perez-Padilla R, Hallal PC, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. 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(7):709–12.
 27. Liu Y, Pleasants RA, Croft JB, Wheaton AG, Heidari K, Malarcher AM, et al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥45 years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:1409-1416