

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

### EVOLUCION CLÍNICA DEL ESTADIO CERO DE EPOC EN PACIENTES TABAQUISTAS CON INTERVENCIONES MÉDICAS NO FARMACOLÓGICAS

Ruth Salinas<sup>1</sup>, Liliam Herrera<sup>2</sup>

Recibido 17/03/18  
Aceptado 30/05/18

#### RESUMEN

Fumar cigarrillos de manera crónica puede causar síntomas respiratorios, además, de patrones obstructivos. No obstante, la aplicación de medidas no farmacológicas o rehabilitación pulmonar, a través de ejercicios de respiración y actividad física, pueden aplicarse de manera curativa o preventiva. El objetivo fue evaluar la evolución clínica del estadio cero de EPOC en pacientes tabaquistas con intervenciones no farmacológicas. Se realizó un ensayo clínico no controlado, con una muestra de 18 participantes, de una población de 43. Se evaluó sintomatología respiratoria; todo esto antes y después de aplicar medidas no farmacológicas, las cuales tuvieron una duración de 4 meses.

Se identificaron síntomas respiratorios como tos, expectoración, disnea y sibilancias, evaluando también la cantidad de síntomas, se realizó la prueba McNemar para la comprobación de la hipótesis y verificar si el estadio cero de EPOC disminuye después de realizar intervenciones no farmacológicas, dicha prueba no fue significativa, lo que indicó que la proporción de pacientes

---

<sup>1</sup> Docente del Departamento de Ciencias Fisiológicas UEES. Máster en Metodología de la Investigación.  
ruth.salinas@uees.edu.sv

<sup>2</sup> Docente del Departamento de Ciencias Fisiológicas UEES. Máster en Salud Pública.  
liliam.hurtado@uee.edu.sv

tabaquistas en estadio cero de EPOC no disminuyó significativamente después de aplicar las intervenciones; sin embargo, disminuyó significativamente la cantidad de síntomas, lo cual se comprobó con la prueba de los signos, en la que el p-valor fue inferior a 0.05 (0.028). **CONCLUSION:** Con la aplicación de medidas no farmacológicas los pacientes tabaquistas mejoran muchos síntomas; sin embargo, no disminuye la cantidad de pacientes en estadio cero de EPOC, por lo que se recomienda que las intervenciones se prolonguen para verificar si los cambios en el estadio cero son significativos.

**PALABRAS CLAVE:** Estadío cero de EPOC, tratamiento no farmacológico, ejercicios de respiración, rehab .

## **CLINICAL EVOLUTION OF THE ZERO STADIUM OF COPD IN TOBACCO PATIENTS WITH NON-PHARMACOLOGICAL MEDICAL INTERVENTIONS.**

### **SUMMARY**

Smoking cigarettes in a chronic way can cause respiratory symptoms, in addition to obstructive patterns. However, the application of non-pharmacological measures or pulmonary rehabilitation, through breathing exercises and physical activity, can be applied in a curative and preventive way. To evaluate the clinical evolution of the zero stage of COPD in tobacco patients with non-pharmacological interventions. An uncontrolled clinical trial was carried out, with a sample of 18 participants, from a population of 43. Respiratory symptoms were evaluated; all this before and after applying non-pharmacological measures, which lasted 4 months.

Respiratory symptoms such as cough, expectoration, dyspnea and wheezing were identified, also evaluating the amount of symptoms. The Mc Nemar Test was performed to check the hypothesis and verify if the zero stage of COPD decreases after performing non-pharmacological interventions, this test was not significant, which indicated that the proportion of patients with zero stage of COPD smoking did not decrease significantly after applying the interventions; however, the number of symptoms decreases significantly, which was confirmed by the sign test, in which the p-value was lower than 0.05 (0.028). **CONCLUSION:** With the application of non-pharmacological measures, tobacco patients improve many symptoms; however, the number of patients with stage zero COPD does not decrease, so it is recommended that the interventions be extended to verify if the changes in the zero stage are significant.

**KEYWORDS:** Zero stage of COPD, non-pharmacological treatment, breathing exercises, pulmonary rehabilitation, El Salvador. ilitación pulmonar, El Salvador.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la literatura médica, y desde hace varias décadas, se ha venido hablando acerca de cuáles son los trastornos pulmonares inducidos por el consumo crónico del cigarrillo. Se sabe que es el principal factor de riesgo para desarrollar Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC); la posibilidad de presentar síntomas aumenta con el número de cigarrillos fumados al día y la función pulmonar, que de base se encuentra disminuida en los fumadores.<sup>1, 2</sup>

Por otro lado, para hacer diagnóstico de EPOC se requiere la presencia de síntomas sugestivos, además, de una espirometría alterada; pero, según la última actualización de la GOLD, el estadio cero de EPOC se diagnostica en base a los síntomas de disnea, tos y expectoración que presentan los pacientes más el factor de riesgo de exposición a contaminantes.<sup>3,4</sup> El estadio cero de EPOC fue introducido hace algunos años dentro de la clasificación de la EPOC, con el objetivo de identificar tempranamente la enfermedad.<sup>4,5</sup> En realidad este estadio no corresponde a una EPOC, ya que el paciente no presenta una obstrucción bronquial, sino se trata de pacientes con factores de riesgo por el tabaco o con criterios de bronquitis crónica, o sea sintomático, pero es importante detectarlos que si no se les realiza alguna intervención, estos corren mayor riesgo de desarrollar una EPOC.<sup>4, 5, 6</sup> Aunque aún falta profundizar científicamente en este estadio, todavía no se encuentra mucha información sobre el tema.

Se ha demostrado una fuerte asociación entre el humo del tabaco y los cambios patológicos en las vías aéreas periféricas, pudiendo ser igualmente los precursores de lesiones más severas y llevar a la EPOC.<sup>7</sup> De allí la importancia de estudiar a esta población en riesgo, con el fin de detectar alteraciones de manera temprana.<sup>8</sup> Esto se refleja en los costos económicos, ya que estudios revelan que las enfermedades producidas por el consumo del tabaco conllevan grandes gastos para el país y para el paciente. En México se determinó que los totales anuales de atención médica nacional, lo cuales fueron de 1469 millones (equivalente a \$83,599.35) para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 102 millones (equivalente a \$5,804,720.07) para el cáncer pulmonar. Dichos datos confirman que es muy elevado el costo de la atención médica para las enfermedades producidas por el consumo de tabaco; por lo cual recomiendan impulsar las medidas en los diferentes niveles preventivos, en las instituciones de salud y reforzar las políticas de control del tabaquismo aplicadas.<sup>9</sup>

Al realizar la evaluación temprana de síntomas indicativos de lesiones respiratorias, se podría lograr un incremento en los diagnósticos tempranos y por otro lado la aplicación de la prevención secundaria.<sup>8,9</sup>

Las intervenciones que se pueden aplicar en los pacientes tabaquistas son de tipo farmacológica y no farmacológica. La aplicación de estas medidas depende del tipo y grado de obstrucción. En el presente estudio se aplicaron solamente intervenciones no farmacológicas con el fin de que el paciente tabaquista mejorara su capacidad pulmonar; por lo que se les enseñaron a realizar ejercicios respiratorios para que el paciente pudiera reeducar su patrón respiratorio. La rutina diaria incluyó las siguientes actividades:<sup>10-12</sup>

- 1- Tres ejercicios de respiración: respiración diafragmática, respiración costobasal derecha y costobasal izquierda. Se realizaron 10 repeticiones en cada sesión y 8 a 10 sesiones diarias, todos los días de la semana.
- 2- Actividad física: como caminata o realizar ejercicios con pesas, o el que sea de su preferencia, pero que tenga una duración de 30 minutos al día, al menos 4 días a la semana en días alternos.
- 3- Dejar de fumar o evitar el contacto con contaminante como humo de leña o el humo del cigarro de personas que fuman en los alrededores.

En este punto es importante mencionar que el paciente necesita de una reeducación de la respiración, especialmente, en aquellos con expectoración excesiva; por lo que se habla de que de la rehabilitación respiratoria (RR) en la EPOC es muy eficaz, esto ha sido demostrado en un gran número de ensayos controlados, por lo tanto, es recomendado por diversas sociedades de neumología en el mundo; otro beneficio de esta es que no tiene contraindicaciones y se debe de adecuar al grado de obstrucción y al diagnóstico del paciente.<sup>10,11</sup>

Según algunos autores, la rehabilitación pulmonar o respiratoria es muy importante pues se mencionó, anteriormente, es efectiva en reducir los síntomas, así como para mejorar la calidad de vida e incrementar la participación del paciente en las actividades de la vida diaria, por lo que se recomienda aplicar este tipo de terapia no farmacológica a todos los pacientes con EPOC en sus diferentes estadios, pueden verse beneficiados con programas de entrenamiento, que mejoran tanto la tolerancia al ejercicio como la sensación de disnea y fatiga, esto ha sido muy bien estudiado, que incluso se determinó que tiene un nivel de Evidencia A., por lo tanto, lo más recomendable es que los programas incluyan ejercicios de entrenamiento, consejos nutricionales y aspectos educativos. Por lo que se recomienda que la duración mínima de un programa de rehabilitación eficaz sea de 2 meses, aunque los resultados mejoran cuanto mayor sea la duración, con un nivel de Evidencia B.<sup>13, 14</sup>

Así que el objetivo de la investigación fue evaluar la evolución clínica del estadio cero de EPOC en pacientes tabaquistas con intervenciones no farmacológicas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

La investigación adquirió un enfoque cuantitativo; según la Epidemiología, la investigación fue analítica, según la secuencia temporal fue longitudinal; según la asignación de los factores del estudio, se procuró un diseño experimental, tipo ensayo clínico no controlado; además, fue prospectivo.

Las unidades de análisis fueron los pacientes tabaquistas a quienes se les diagnosticaron alteraciones de la función respiratoria. Fue una muestra no probabilística de tipo consecutiva.

La investigación se llevó a cabo en 3 de los 5 Centro de Prevención y Tratamiento de Adicciones (CPTA) del Fondo Solidario para la Salud (FOSALUD), ubicados en San Miguel, Santa Ana y San Salvador.

Se evaluaron 75 participantes, 48 se consideraron para el estudio, de estos 15 fueron pérdidas de seguimiento en el transcurso de las evaluaciones clínicas; quedando 28 participantes, a quienes se les evaluó por segunda vez, después de los 4 meses de intervenciones, 10 fueron eliminados por no seguir las indicaciones del cumplimiento de las intervenciones; por lo tanto, al final esto hizo una muestra de 18 participantes. Uno de los inconvenientes en la obtención de la muestra fue el seguimiento en primer lugar, ya que se perdieron varios participantes; y en segundo lugar el cumplimiento que tenían los pacientes a las medidas no farmacológicas.

La técnica de recolección de datos que se utilizó fue la observación de tipo directa, también se realizó una encuesta, para el proceso de selección de los participantes a través de los criterios de inclusión y exclusión, así como para verificar sintomatología respiratoria.

Procedimiento de la recolección de datos:

- 1- Se evaluaron cada uno de los candidatos con el fin de verificar que cumplieran con los criterios de inclusión, en el caso de que cumplieron dichos criterios, se procedió a informarle sobre la investigación y se les solicitó su consentimiento (a través del consentimiento informado).
- 2- Se les enseñó los ejercicios respiratorios que debían realizar con las respectivas instrucciones.
- 3- Se aplicaron por 4 meses las intervenciones, se evaluaron de manera quincenal, con apoyo de los CPTA, y una evaluación mensual por parte de los investigadores

- 4- Luego de 4 meses de intervención se realizó nuevamente la evaluación, estudiando los síntomas respiratorios, dicho cuestionario se realizó en base al instrumento del estudio PLATINO
- 5- Además, procedió a evaluar si los participantes que estaban dentro del estudio cumplieran con todos los requisitos, es decir, cumplieron con el requisito mínimo de ejercicios al mes.

Se realizó un análisis descriptivo a través del cual se obtuvieron algunas medidas de tendencia central, dispersión y proporciones. Así como se sometieron a un análisis inferencial por medio de correlaciones, como: la prueba no paramétrica de McNemar y la prueba de los signos, entre otras que se consideraron necesarias (por ejemplo, pruebas de normalidad).<sup>15</sup> Los datos obtenidos se presentan en forma gráfica así como de tablas y se analizaron a través del programa estadístico SPSS versión 25.

Para identificar la evolución del estadio cero de EPOC, se analizó con la presencia de sintomatología, estableciendo las siguientes hipótesis:

*Hi:* La proporción de pacientes tabaquistas en estadio cero de EPOC disminuye significativamente después de aplicar intervenciones médicas no farmacológicas.

*Ho:* La proporción de pacientes tabaquistas en estadio cero de EPOC no disminuye significativamente después de aplicar intervenciones médicas no farmacológicas.

En la investigación se respetaron los tres principios éticos básicos que menciona el Informe Belmont: respeto por las personas o autonomía, beneficencia y justicia.

Cabe mencionar que el anteproyecto de esta investigación fue revisado y “aprobado sin restricciones” por el Comité de ética de la Universidad Evangélica de El Salvador, en el acta No 123.

## ANALISIS DE RESULTADOS

La tabla 1 muestra el resultado de la prueba de McNemar. La primera evaluación se realizó antes de aplicar el manejo no farmacológico, a diferencia de la segunda, por lo que la presencia o ausencia del estadio cero se evaluaron antes y después de la intervención. Debido al valor de la significancia de la prueba de McNemar, el cual es  $>0.05$  ( $p=0.063$ ), es que no se rechaza la hipótesis nula, en la cual se manifiesta que “La proporción de pacientes tabaquistas en estadio cero de EPOC no disminuye significativamente después de aplicar intervenciones médicas no farmacológicas”.

<b>Tabla 1: Prueba de McNemar para la variable EPOC en estadio cero, en la primera y segunda evaluación</b>	
N	18
Significación exacta (bilateral)	.063 <sup>a</sup>

a. Distribución binomial utilizada

Figura 1, se presentan los datos descriptivos y de manera comparativa entre la 1ª y 2ª evaluación. Se puede observar que hay un incremento, en la 2ª evaluación, en la cantidad de participantes agrupados en la categoría “no aplica”, es decir, que estos fueron los pacientes que no presentaban estadio cero de EPOC. Como se puede observar en la tabla 1, se pretende comprobar la significancia de esta diferencia y según los resultados de la prueba de McNemar, indican que no existen diferencias significativas.

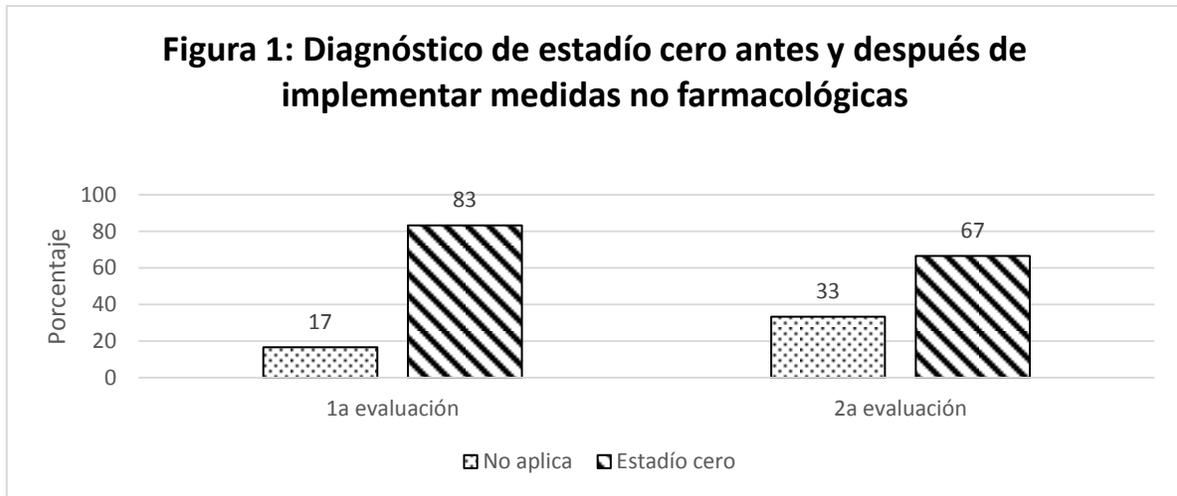
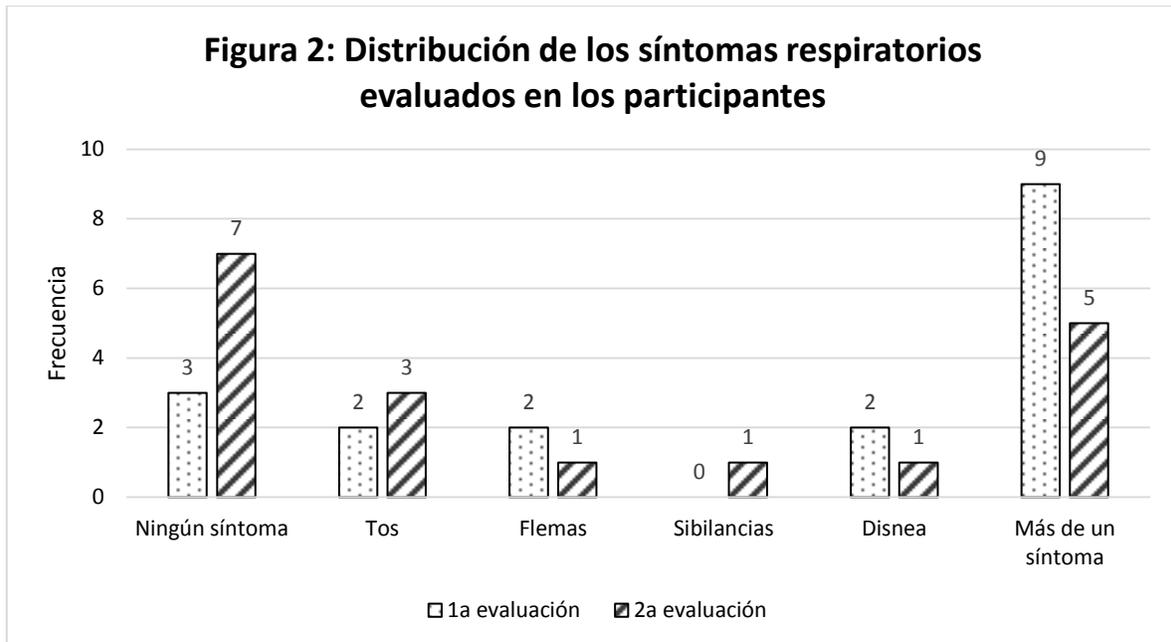


Figura 2, se muestran los síntomas que presentaron los participantes en la 1ª y 2ª evaluación, los cuales sirvieron para identificar la presencia del estadio cero de EPOC en los participantes. Hay que mencionar que con la presencia de uno de estos síntomas, se considera estadio cero de EPOC.



Debido a los resultados de la prueba de McNemar para la variable estadio cero de EPOC, se decidió evaluar si existía una disminución en la cantidad de síntomas después de aplicadas las medidas no farmacológicas, por lo que se procedió a

analizar si la variable diferencia en la cantidad de síntomas presentaba normalidad para lo cual se tomaron los datos de la prueba de Shapiro-Wilk, que se muestra en la tabla 2, con la cual se puede decir que los datos no presentan normalidad, ya que el p-valor es menor a 0.05 ( $p=0.03$ ), es debido a esto que se realizó una prueba no paramétrica (Prueba de los Signos, tabla 5) para verificar si estas diferencias son significativas.

<b>Tabla 2 Pruebas de normalidad de la variable diferencia en la cantidad de síntomas en la 1ª y 2ª evaluación</b>					
Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
.261	18	.002	.818	18	.003
a. Corrección de la significación de Lilliefors					

En la tabla 3 se muestra el resultado de la prueba de los signos, en muestras relacionadas, para analizar la diferencia de las medias en la cantidad de síntomas antes y después de aplicar las medidas no farmacológicas, la cual fue significativa ya que el p-valor fue  $<0.05$  ( $p=0.002$ ), por lo que se rechaza la Hipótesis nula, la cual dice que la cantidad de síntomas no disminuye después de aplicar medidas no farmacológicas. Por lo tanto, el número de síntomas disminuyó en la segunda medición, después de aplicar medidas no farmacológicas.

<b>Tabla 3: Prueba de los signos para muestras relacionadas para valoración de la media de síntomas antes y después de aplicar manejo no farmacológico</b>	
	Cantidad de síntomas en la 1a evaluación - Cantidad de síntomas en la 2a evaluación
Sig. exacta (bilateral)	.002 <sup>a</sup>

a. Se ha usado la distribución binomial.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Según los resultados encontrados, los pacientes con estadio cero de EPOC no disminuyeron significativamente, no obstante, al analizar la cantidad de los síntomas respiratorios que presentaron los pacientes: tos, expectoración, disnea y sibilancias, estos disminuyeron en cantidad de manera significativa; según lo menciona la teoría, la rehabilitación respiratoria (RR), en la EPOC es muy eficaz esta medida, esto ha sido demostrado en un gran número de ensayos controlados, en consecuencia, es recomendado por diversas sociedades de neumología en el mundo;<sup>10, 11, 13</sup> otro beneficio de la rehabilitación respiratoria es que la intervenciones aplicadas no tiene contraindicaciones, solamente se debe de adecuar al grado de obstrucción y al diagnóstico del paciente.<sup>10, 11, 13</sup>

En el caso del presente estudio, se evaluó el estadio cero de EPOC, en el cual no hubo una diferencia significativa en la cantidad de pacientes que presentaron dicha alteración tanto en la primera como en la segunda evaluación, esto es que los pacientes continuaron con sintomatología, por lo que se decidió evaluar la cantidad de síntomas antes y después de las intervenciones. No obstante, al analizar la cantidad de los síntomas respiratorios que presentaron los pacientes que fueron tos, expectoración, disnea y sibilancias, se encontró que esta diferencia, en la media de la cantidad de los síntomas antes y después de aplicar los ejercicios de respiración y actividad física, fue significativa; en consecuencia, disminuyeron la cantidad de síntomas que presentaban los pacientes, lo cual es evidencia de mejoría, es por esto que los ejercicios de respiración y actividad física deberían de promoverse en los centros de atención a pacientes con adicción al tabaco.

Lo anterior es sustentado por estudios que demuestran los efectos de la rehabilitación pulmonar, y no solo en la función respiratoria, sino también en los síntomas que presentan estos pacientes; por ejemplo, se tiene un meta-análisis, en el que se incluyeron 65 estudios con 3822 participantes. En dichos estudios, los

participantes recibieron rehabilitación pulmonar o atención habitual y se encontró que la rehabilitación pulmonar alivia los síntomas como la disnea y la fatiga; además, se encontraron beneficios adicionales que mejora la función emocional y el sentido del control que los individuos tienen sobre la enfermedad.<sup>17</sup>

Es importante mencionar que la rehabilitación debe de ser integral, en suma, debe estar acompañada de educación sobre la enfermedad y apoyo psicológico, de lo contrario los resultados no serían tan favorables. Asimismo, los autores refieren que estas mejorías son moderadamente grandes y clínicamente significativas, es por esto que hay que considerar a la rehabilitación como un componente importante del tratamiento de la EPOC, además, de los efectos beneficiosos al mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y la capacidad de ejercicio que se logran al aplicarla.<sup>17</sup>

Por último, es importante destacar que existen diversos estudios que reflejan la eficacia de los ejercicios de respiración y la rehabilitación respiratoria en pacientes con EPOC, por el contrario, no se encontraron estudios en pacientes con patologías tempranas como la obstrucción de la pequeña vía o estadio cero de EPOC.

## **CONCLUSIONES**

- Se demostró que no hay diferencias significativas en el estadio cero de EPOC, después de aplicar medidas no farmacológicas.
- Hay una diferencia significativa en la reducción de la cantidad de los síntomas clínicos en los pacientes tabaquistas, después de aplicar medidas no farmacológicas.
- Al realizar intervenciones no farmacológicas, se observa mejoría clínica, a pesar de que su aplicación fue en un período corto, por lo que se esperaría que fueran mejores y mayores los beneficios de

estas intervenciones si se aplican en un programa de atención permanente.

- Las intervenciones no farmacológicas tienen 2 ventajas; la primera, es que no tiene contraindicaciones en el tipo de pacientes que atienden los CPTA; la otra ventaja, es que no conlleva mayores gastos económicos ni al paciente ni a la institución.

## **RECOMENDACIONES**

- Realizar un estudio más amplio, con mayor observación y seguimiento de los participantes para verificar la evolución de la función pulmonar de los pacientes tabaquistas inscritos en los diferentes centros de atención.
- Integrar al programa de adicciones medidas no farmacológicas, como los ejercicios de respiración ya que no tienen ningún costo económico para el paciente ni para la institución de salud.
- Estimular a los pacientes tabaquista a realizar ejercicio físico, con el fin de mejorar la función respiratoria y tolerancia al ejercicio.
- Integrar en el programa de adicciones evaluaciones periódicas sobre sintomatología respiratoria y evaluaciones espirométricas.

## **FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS**

1. Carvajal C, Escobar J, Vargas, Téllez. Alteraciones electrocardiográficas y espirométricas por el consumo de cocaína y nicotina. Revista de la Facultad de Medicina; 49(4): p. 217-222.
2. Ballén MA, Jagua A, Álvarez DL, Rincón A. El cigarrillo: implicaciones para la salud. Rev. Fac. Med. [Internet]. Julio 2006 [Citado abril de 2018]; 54(3): 191-205. Disponible en:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-00112006000300005&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112006000300005&lng=en).

3. Gil R, Ibarra C, Florenzano M, Parada M, Morín G. Diagnóstico precoz de enfermedades pulmonares por tabaquismo. Rev. Med. Clin. Condes. Agosto 2010; 21(5):714-718.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [en línea, 2016; revisado 13 enero 2017]. Disponible en: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
5. Cimas JE. Importancia de los síntomas en la EPOC. Medifam [Internet]. Marzo 2003. [Citado Febrero 2018]; 13(3): 46-55. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1131-57682003000300006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682003000300006&lng=es).
6. Llauger Rosselló MA, Naberan Toña K. GOLD: estrategia mundial para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Atención Primaria. 2003; 32(5): p. 306-310.
7. Cosío B, Rodríguez J. Importancia de la vía aérea pequeña en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Archivos de Bronconeumología. 2010; 47(2): p. 32-37.
8. Asociación Latinoamericana del tórax. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar. Primera edición ed. Caracas; 2011.
9. Reynales-Shigematsu L, Rodríguez-Bolaños R, Jiménez J, Juárez-Márquez S, Castro-Ríos A, Hernández-Ávila M. Costos de la atención médica atribuibles al consumo de tabaco en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Salud Pública de México. Abril 2006; 48(1): p. S48-S64.
10. Hrzic K, Pontoni P, Valenzuela R, Sepúlveda R, Navarro S. Programa de rehabilitación pulmonar para la atención primaria de salud. Ministerio de Salud de Chile, Unidad de Salud Respiratoria; 2013.

11. Fernández J, Marín F, García JM. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tratamiento del paciente estable. En Soto Campos J. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. España: Neumosur; 2006. p. 279-289.
12. Unidad de Salud Respiratoria, Ministerio de Salud de Chile. Programa de Rehabilitación Pulmonar para la Atención Primaria De Salud. Chile. Octubre 2013.
13. Holland AE, Hill CJ, Jones A, McDonald C. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. Octubre 2012; 10(1).
14. De la Iglesia F, Rivera S , Freire S. Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Estable. Guías Clínicas de la Sociedad Gallega de Medicina Interna. [Internet]. 2006; [citado 18 mar 2017]. Disponible en: <https://meiga.info/guias/epoc.pdf>
15. Celis de la Rosa A, Labrada Martagón V. Bioestadística. Tercera ed.: El Manual Moderno; 2011.
16. Armigon J, Jiménez J. Métodos de Investigación clínica y epidemiológica. Cuarta ed. Barcelona: ELSEVIER; 2013.
17. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015. 23(2):CD003793