



CORTICOIDES INHALADOS COMO FACTOR DE RIESGO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

INHALED CORTICOIDES AS A RISK FACTOR FOR COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

María Alejandra Castillo Vega ^{1a}, Gilmar Robert Mejía Sánchez ^{2b}

ARTÍCULO ORIGINAL

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el uso de corticoides inhalados es factor de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2017-2020. **Métodos:** El estudio fue analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles no emparejados a razón de 4:1, con una población de 405 sujetos; se seleccionaron 81 casos y 324 controles, quienes cumplieron los criterios de selección. Se realizó un muestro no probabilístico. Se incluyeron las variables, uso de corticoides inhalados, pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, edad, sexo, desnutrición y tabaquismo. La medida de asociación se hizo utilizando la prueba no paramétrica Chi Cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher en frecuencias menores de 5. El análisis bivariado y multivariado se realizó mediante regresión logística múltiple con significancia estadística (valor $p < 0,05$), El estadígrafo de estudio fue el odds ratio (OR). **Resultados:** Mediante el análisis multivariado de las variables en estudio, no se encontró relación entre el uso de corticoides inhalados y pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (OR= 1,17; IC 95%: 0,48-2,99 y valor de $p=0,737$). Se observó que solo la edad puede considerarse como factor de riesgo en vista de su significancia (OR=1,09; IC 95%: 1,06-1,12 y valor de $p < 0,001$), mientras que las variables sexo, desnutrición y tabaquismo demostraron no ser significativos ($p > 0,05$). **Conclusiones:** El uso de corticoides inhalados no es factor de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Corticoides, Neumonía. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Objective: To determine if the use of inhaled corticosteroids is a risk factor for community-acquired pneumonia in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at the Víctor Lazarte Echegaray Hospital during the period 2017-2020. **Methods:** The study was analytical, observational, retrospective of cases and unmatched controls in a ratio of 4:, with a population of 405 subjects from whom 81 cases and 324 controls were selected, who met the selection criteria. A non-probabilistic sampling was carried out. The variables, use of inhaled corticosteroids, patients with community-acquired pneumonia, age, sex, malnutrition and smoking were included. The association was measured using Pearson's non-parametric Chi-square test and Fisher's exact test at lower frequencies less than 5. The bivariate and multivariate analysis was performed using multiple logistic regression with statistical significance (p value < 0.05). The study statistician was the odds ratio (OR). **Results:** Through the multivariate analysis of the variables under study, no relationship was found between the use of inhaled corticosteroids and patients with community-acquired pneumonia (OR= 1.17; 95%CI: 0.48-2.99 and p value=0.737). It was observed that only age can be considered as a risk factor in view of its significance (OR=1.09; 95%CI: 1.06-1.12 and p value <0.001), while the variables sex, malnutrition, and smoking proved not to be significant ($p > 0.05$). **Conclusions:** The use of inhaled corticosteroids is not a risk factor for community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Corticosteroids, Pneumonia. (Source: MESH-NLM)

¹ Escuela Profesional de Medicina Humana, Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo-Perú.

² Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo-Perú.

^a Médico cirujano.

^b Médico cirujano con especialidad en Neumología.

Citar como: Castillo Vega MA, Mejía Sánchez GR. Corticoides inhalados como factor de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad en enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Fac Med Hum. 2023;23(3):15-21. [doi 10.25176/RFMH.v23i3.5604](https://doi.org/10.25176/RFMH.v23i3.5604)

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe



INTRODUCCIÓN

Se define enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por sintomatología respiratoria y una reducción persistente e irreversible del flujo aéreo, causado por alteraciones alveolares tras una exposición a partículas o sustancias nocivas⁽¹⁾. En 2016, la prevalencia aproximada de esta enfermedad fue de 251 millones de casos. En 2015, a nivel mundial, fallecieron cerca de 3,17 millones de personas a causa de ello, lo que representa una alarmante cifra de 5% de muertes registradas en ese año⁽²⁾.

Actualmente, el tratamiento farmacológico de la EPOC es el pilar fundamental para obtener una respuesta adecuada de la función pulmonar y una posible reducción de las exacerbaciones, el cual está basado en la combinación de corticoides inhalados y agonistas beta-adrenérgicos^(3,4). Son los primeros en mención, quienes condicionan a la aparición de varios efectos adversos, aunque en menor proporción que los corticoides orales⁽⁵⁾. Dicho de otro modo, el uso de corticoides inhalados se ha asociado a una elevada posibilidad de desarrollar procesos infecciosos y es la más frecuente y demostrada, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). El riesgo de ello se acrecienta por características propias del paciente, como el aumento de la edad y las comorbilidades⁽⁶⁾.

Por lo tanto, es importante comprender el riesgo/beneficio del uso de estos medicamentos antes de recomendar y/o iniciar la terapia con ellos⁽⁷⁾. En los estudios revisados, se ha demostrado la relación entre el uso de corticoides inhalados y NAC en pacientes con EPOC⁽⁸⁻¹¹⁾; es por ello, que el presente artículo se propone a determinar si el uso de corticoides inhalados es un factor de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2017-2020; se espera encontrar una relación entre las dos variables.

MÉTODOS

Diseño

Se realizó un diseño de estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles, no emparejado a razón de 1 caso para 4 controles. El presente estudio se realizó en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray en 2021, donde se obtuvo la recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes atendidos

entre el período 2017-2020. La población objetivo estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de EPOC durante el período 2017-2020: Los casos fueron aquellos con NAC y los controles, sin NAC.

Procedimientos y variables

Dentro de los criterios de selección, para los casos y controles, se tomaron como criterios de inclusión pacientes con diagnóstico de EPOC, mayores de 45 años, de ambos sexos, en cuyas historias clínicas se puedan precisar las variables en estudio; como criterios de exclusión, se tomaron neumonía intrahospitalaria, asma, exacerbaciones los últimos seis meses, uso de antibióticos en los últimos tres meses, terapias inmunosupresoras y cáncer de pulmón.

La variable independiente fue el uso de corticoides inhalados, lo cual se consideró como terapia farmacológica de EPOC con uso de beclometasona o fluticasona. La variable dependiente es el grupo de pacientes con diagnóstico de NAC, la cual fue considerada como un cuadro clínico respiratorio con signos de consolidación pulmonar y un hallazgo radiológico confirmatorio, datos que son registrados en las historias clínicas. Como otras variables, se registraron la edad, sexo, desnutrición y tabaquismo, las cuales fueron tomadas de la anamnesis y antecedentes descritos en las historias clínicas. Todos los datos, anteriormente mencionados, fueron registrados en una ficha de recolección de datos para cada sujeto de estudio, los cuales fueron almacenados para su posterior vaciado y estudio estadístico.

Población y muestra

Para el cálculo del tamaño muestral, se tomó un intervalo de confianza del 95%, una potencia estadística del 80%, una razón de 1 caso para 4 controles, se tomaron los resultados obtenidos por Wang et al.⁽¹²⁾ con una proporción de casos expuestos de 50,5%; de controles expuestos, 30,3% y un odds ratio de 2025. Se empleó el paquete epidemiológico Epidat 4.2 de acceso libre para el cálculo muestral, en el que se obtuvo un total 405 pacientes: 81 casos y 324 controles, respectivamente. Se realizó un muestro de tipo no probabilístico.

Aspectos éticos

Se tramitó la autorización por parte del Comité de Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray; debido a que es



un estudio observacional, en donde no se manipulan las variables en estudio, no se aplicó el consentimiento informado y se tomó en cuenta el principio de confidencialidad expuesto en detalle en la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)⁽¹³⁾.

Análisis estadístico

Las fichas de recolección de datos fueron vaciadas en una hoja de cálculo de Excel® 2013 y se analizó la información obtenida por medio del paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26, para lo cual se cubrió el gasto correspondiente y así tener acceso a la licencia de uso de este servicio especializado. Los resultados se presentaron usando medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y/o medianas y rango intercuartílico (RIC); para las cualitativas, se usaron frecuencias y porcentajes (tablas cruzadas). Para determinar si el uso de corticoides inhalados se asoció

a NAC en pacientes con EPOC, se utilizó el análisis bivariado y multivariado (regresión logística múltiple) con la medida de riesgo el odds ratio con su respectivo intervalo de confianza del 95% y la prueba Chi Cuadrado de Pearson para su asociación. Por la naturaleza del diseño, se usó el odds ratio (OR). Así mismo, se consideró el uso de la prueba exacta de Fisher en frecuencias menores de 5, solo como cálculo para una tabla 2x2.

RESULTADOS

Del total muestral de 405 pacientes con EPOC, no hubo información faltante en las historias clínicas: 81 con NAC y 324 no presentaban NAC. El porcentaje de uso de corticoides inhalados fue superior en los pacientes con NAC 91,4%, en relación a los sin NAC 88,3%. sin embargo, no se halló significancia estadística entre estos grupos con un valor de $p=0,429$ (tabla 1).

Tabla 1. Análisis univariado.

Uso de corticoides inhalados	Neumonía adquirida en la comunidad				Prueba χ^2	
	N.º	Sí	%	No		%
Sí	74		91,4	286	88,3	$\chi^2 = 0,62$
No	7		8,6	38	11,7	$p = 0,429$
Total	81		100	324	100	

Valor p obtenido de la prueba no paramétrica Chi cuadrado (χ^2)

La media y desviación estándar de edad para ambos grupos fue $76,1 \pm 9,6$ y $65,6 \pm 11,5$, respectivamente; se presentó una diferencia importante en la edad media de ambos grupos, además de presentar significancia estadística con un valor de $p < 0,001$. El porcentaje de sexo masculino fue superior en los pacientes con NAC (59,3%), en relación a los sin NAC (54,3%), no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con un valor de $p = 0,424$. El porcentaje de desnutrición en pacientes con NAC fue de 8,6%,

superior al de aquellos sin NAC (3,4%), con un valor de $p = 0,040$. Se demostró, mediante la prueba de Chi cuadrado, una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, al aplicar la prueba exacta de Fisher, se obtuvo un valor de 0,055. El porcentaje de tabaquismo en pacientes con NAC es de 4,9%, inferior al de los pacientes sin NAC (7,1%). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con un valor de $p = 0,486$ (tabla 2).

Tabla 2. Análisis con regresión logística bivariado.

Factor de riesgo	Neumonía adquirida en la comunidad				Prueba χ^2	Prueba exacta de Fisher	
	Sí		No				
	N.º	%	N.º	%			
Uso de corticoides inhalados	Sí	74	91,4	286	88,3	$\chi^2=0,62$ p=0,429	-
	No	7	8,6	38	11,7		
Edad \geq 60 años	Sí	76	93,8	215	66,4	$\chi^2=24,1$ p<0,001	-
	No	5	6,2	109	33,6		
	Media \pm DE	76,1 \pm 9,6		65,6 \pm 11,5			
Sexo masculino	Sí	48	59,3	176	54,3	$\chi^2=0,64$ p=0,424	-
	No	33	40,7	148	45,7		
Desnutrición	Sí	7	8,6	10	3,4	-	0,055*
	No	74	91,4	314	96,6		
Tabaquismo	Sí	4	4,9	23	7,1	$\chi^2=0,49$ p=0,486	-
	No	77	95,1	301	92,9		
Total		81	100	324	100		

 Valor p obtenido de la prueba no paramétrica Chi cuadrado (χ^2)

* Una frecuencia esperada menor de 5

Se realizó un modelo de regresión logística (análisis multivariado) para ajustar el odds ratio del uso de corticoides inhalados por variables que presentan un efecto demostrado sobre la NAC. Al realizar la evaluación simultánea, se encuentra el uso de corticoides inhalados (OR 1,17; p=0,737, IC 95%: 0,48-

2,99), edad (OR 1,09; p<0,001; IC95%: 1,06-1,12), sexo masculino (OR 1,45; p=0,169; IC 95%: 0,85-2,53), desnutrición (OR 1,18; p=0,768; IC 95%: 0,39-3,57), tabaquismo (OR 2,10; p=0,228; IC95%: 0,63-7,06); la variable edad fue la única que presentó significancia estadística (tabla 3).

Tabla 3. Análisis con regresión logística múltiple.

Factor	Coeficiente β	Wald	Significancia	OR	Intervalo OR	
					Límite inf.	Límite sup.
Uso de corticoides inhalados	0,160	0,112	p = 0,737	1,17	0,48	2,99
Edad	0,087	40,378	p < 0,001	1,09	1,06	1,12
Sexo masculino	0,382	1,889	p = 0,169	1,45	0,85	2,53
Desnutrición	0,166	0,087	p = 0,768	1,18	0,39	3,57
Tabaquismo	0,745	1,454	p = 0,228	2,10	0,63	7,06
Constante	-8,629	35,374	p < 0,001			
Eficacia modelo			79,5%			



DISCUSION

El presente estudio de casos y controles, con una población de 405 pacientes con EPOC del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante los años comprendidos entre 2017-2020, identificó si el uso de corticoides inhalados y demás factores asociados constituyen un riesgo para el desarrollo de NAC. Se describe, en el análisis multivariado (tabla 3) que, en cuanto al uso de corticoides inhalados, este no se asocia significativamente al diagnóstico de NAC; por lo tanto, se asume que su uso no constituye un factor de riesgo.

Este hallazgo es potenciado a lo descrito por Almagro P et al. en España en 2019⁽¹⁴⁾, en el cual refiere que llegar a la conclusión que los casos de neumonía aumentan en pacientes con EPOC tratados con corticoides inhalados, no está del todo respaldada por datos y no puede considerarse confirmada. Reforzando su postura, sostiene que la incidencia de neumonía no es homogénea en los distintos estudios y ensayos clínicos aleatorizados realizados a lo largo de los años, y se sugiere que la existencia de otros factores, como el fármaco específico, la dosis y las distintas características de la población estudiada, incluso, el propio diagnóstico erróneo de neumonía, pueden afectar este riesgo. Discordante es lo encontrado en el estudio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) de Crim C, et al en el año 2009⁽¹⁵⁾, el cual informó por primera vez el riesgo de neumonía debido al uso de corticoides inhalados. Los autores hallaron un riesgo relativo de neumonía de 1,52 (1,32–1,76), así como la tasa de incidencia de neumonía por 100 000 personas; 5200 para quienes no utilizan corticoides inhalados y 8800 para los usuarios de estos medicamentos.

Este último hallazgo en mención también es concordante con el estudio de Lee JH, et al. en Corea, en 2020⁽¹⁶⁾, en el cual se diagnosticó neumonía a más usuarios de corticoides inhalados en comparación con los que no usaban (33,7% frente a 24,5%, $p < 0,001$); la tasa de incidencia es por 100 000 personas: 8904 para usuarios de corticoides inhalados y 6206 para los no usuarios. Así mismo, Cheng H et al., en año 2021⁽¹⁷⁾, realizaron un estudio de metanálisis, en el cual analizaron 59 ensayos clínicos aleatorizados, que incluían estudios de años recientes, en los que se obtuvo que todos los tipos de corticoides inhalados incrementan el riesgo de neumonía en los pacientes con EPOC y, además, se evidenció una relación dosis-

respuesta, con lo que se confirma la causalidad entre ambas variables en cuestión.

En nuestro estudio, el único factor independiente que repercute con significancia estadística para adquirir NAC en pacientes con EPOC es la edad. Asimismo, el riesgo de NAC incrementa 9%, al aumentar un año la edad, con una edad media de 76,1 años. Similar es lo encontrado por Mullerova, et al., en Reino Unido, en 2012⁽¹⁸⁾ y Crim C et al., en 2015⁽¹⁹⁾; en ambos estudios, se indicó que los pacientes con EPOC con edad mayor de 65 años se asocian significativamente a un mayor riesgo de NAC. No obstante, Sheng Hao Lin et al., en 2016⁽²⁰⁾, concluyeron que tanto la edad mayor/igual a 55 años, como la reducción del IMC ($< 25 \text{ kg/m}^2$) son considerados factores de riesgo independientes para desarrollar NAC en pacientes con EPOC; se basaron en la razón que las personas de edad avanzada tienen un estado funcional deteriorado y las que cuentan con el IMC disminuido pueden presentar una fuerte asociación con la respuesta inmunitaria. Sin embargo, en el análisis multivariado, la desnutrición ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$) no demostró tener una asociación significativa, por lo que se puede considerar la desnutrición como un factor de riesgo para NAC en pacientes con EPOC.

Por otro lado, no se observó diferencia significativa entre hombres y mujeres; es decir, tanto las personas de sexo masculino como las de femenino, con EPOC, presentaron riesgos semejantes de presentar NAC. Jain NK et al., en India, en el año 2011⁽²¹⁾, aseguraron que las diferencias de género varían tanto en la presentación clínica, la expresión radiológica de la EPOC y las comorbilidades que cada uno presenta; lo que generó que no exista diferencia entre ambos sexos en la presentación de complicaciones. Incluso, los autores hacen referencia a un factor sociocultural que suele pasar inadvertido, y es que afirma que la noción prevaleciente de que la EPOC afecta principalmente a los hombres puede poner a las mujeres en un riesgo particular de subdiagnóstico.

En cuanto al tabaquismo, este no pudo ser demostrado como factor de riesgo para NAC en pacientes con EPOC. Dionne CW et al., en el año 2017, en Reino Unido⁽²²⁾, tampoco observaron diferencias en el riesgo de NAC entre los no fumadores y los actuales, de modo que el tabaquismo no tiene un impacto adicional sobre el riesgo de neumonía en pacientes con EPOC. Además, el

estudio hace referencia a que las diferencias fisiopatológicas que existen entre los subgrupos de EPOC podrían contribuir a las diferencias observadas en el riesgo de NAC. Aun cuando, de manera teórica, existen mecanismos generales relacionados con el aumento del riesgo de neumonía por fumar, entre los cuales están los cambios fisiológicos y estructurales que genera el tabaco, el aumento de la virulencia bacteriana y la desregulación de la función inmunitaria inducida por fumar; se justifica una mayor investigación para demostrar al tabaquismo como factor de riesgo. En definitiva, nuestro estudio cuenta con limitaciones, pues si bien es cierto, al tratarse de un estudio retrospectivo de casos y controles, brinda cierta claridad con respecto a la relación entre las variables en

estudio; esto no se condiciona como una realidad absoluta, por lo que implica y justifica la realización de estudios de mayor complejidad. Además, se utilizó la información que se halló en las historias clínicas de los pacientes. Vale recalcar que no se podrá comprobar la veracidad de los datos obtenidos; por consiguiente, se asumió que son de carácter verídico. Dicho de otro modo, existe la posibilidad de sesgo de información.

CONCLUSIÓN

El uso de corticoides inhalados no es factor de riesgo de NAC en pacientes con EPOC, por lo que se recomienda promover la realización de mayores estudios de investigación con el fin de obtener una muestra mucho más representativa y así mantener actualizada la información en base a nuestra realidad actual.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 21 de Junio, 2023.

Aprobado: 03 de Agosto, 2023.

Correspondencia: María Alejandra Castillo Vega.

Dirección: Mz A1 Lote 01 II Etapa, Urbanización Manuel Arévalo, La Esperanza, Trujillo, Perú.

Teléfono: 959736015

Correo electrónico: mcastillov3@upao.edu.pe

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. [Internet] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. [consultado el 20 de octubre del 2019] Disponible en: www.goldcopd.com.
2. Organización Mundial de la Salud 2014. [Internet]. Organización Mundial de la Salud en línea. [consultado el 20 de octubre de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Miravittles M, Soler-Cataluña J, Calle M, Molina J, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Archivos de Bronconeumología. [Internet]. 2017 [citado el 20 de octubre de 2019]; 53(6):324-335. doi: <https://10.1016/j.arbres.2017.03.018>
4. Morros R, Vedia C, Giner-Soriano M, Casellas A, et al. Neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratados con corticoides inhalados u otros broncodilatadores. Estudio PNEUMOCORT. Atención Primaria. [Internet]. 2019 [citado el 20 de octubre de 2019]; 51(6):333-340. doi: <https://10.1016/j.aprim.2018.02.007>
5. Díaz A, Undurraga P. Uso y abuso de los corticoides en las enfermedades respiratorias. Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias. [Internet] 2013 [citado el 22 de octubre de 2019]; 29(2):67-69. Disponible en: <https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/359>
6. Yawn B, Li Y, Tian H, Zhang J, et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. International Journal of COPD. [Internet] 2013 [citado el 22 de octubre de 2019]; 8:295-304. doi: <https://10.2147/COPD.S42366>
7. Joo M, Au D, Fitzgibbon M, Lee T. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in newly diagnosed COPD. Respiratory Medicine. [Internet] 2010 [citado el 22 de octubre de 2019]; 104(2):246-252. doi: <https://10.1016/j.rmed.2009.10.002>
8. Morjaria J, Rigby A, Morice A. Inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia and COPD exacerbations in the UPLIFT study. Lung. [Internet] 2017 [citado el 22 de octubre de 2019]; 195(3):281-8. doi: <https://10.1007/s00408-017-9990-8>
9. Lee M-C, Lee C-H, Chien S-C, Chang J-H, She H-L, Wang J-Y, et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide cohort study. Medicine. [Internet] 2015 [citado el 22 de octubre de 2019]; 94(42):e1723. doi: <https://10.1097/MD.0000000000001723>
10. DiSantostefano R, Sampson T, Le H, Hinds D, Davis K, et al. Risk of pneumonia with inhaled corticosteroid versus long-acting bronchodilator regimens in chronic obstructive pulmonary disease: A new-user cohort study. Plos One. [Internet] 2014 [citado el 23 de octubre de 2019]; 9(5):e97149. doi: <https://10.1371/journal.pone.0097149>
11. Sonnappa S, Martin R, Israel E, Postma D, van Alderden W, Burden A, et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. Plos One. [Internet] 2017 [citado el 23 de octubre de 2019]; 12(6):e0178112. doi: <https://10.1371/journal.pone.0178112>
12. Wang C, Lai C, Yang W, et al. The association between inhaled corticosteroid and pneumonia in COPD patients: the improvement of patients' life quality with COPD in Taiwan (IMPACT) study. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [Internet] 2016 [citado el 30 de octubre de 2019]; 11:2775-2783. doi: <https://10.2147/COPD.S116750>



13. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
14. Almagro P, Martínez-Camblor P, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and pneumonia mortality in COPD patients. *European Respiratory Journal*. [Internet] 2019 [citado el 9 de agosto de 2021]; 54:1901035. doi: <https://10.1183/13993003.01035-2019>
15. Crim C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *European Respiratory Journal* [Internet] 2009 [citado el 9 de agosto de 2021]; 34(3):641–647. doi: <https://10.1183/09031936.00193908>
16. Lee JH, Park YH, Kang DR, Lee SJ, Lee MK, Kim SH, Yong SJ, Lee WY. Risk of Pneumonia Associated with Inhaled Corticosteroid in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Korean Population-Based Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. [Internet] 2020 [citado el 9 de agosto de 2021]; 15:3397-3406. doi: <https://10.2147/COPD.S286149>
17. Chen H, Sun J, Huang Q, Liu Y, Yuan M, Ma C, Yan H. Inhaled Corticosteroids and the Pneumonia Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. [Internet] 2021 [citado el 13 de junio de 2023]; 12:691621. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.691621>
18. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, Woodhead MA, Miravittles M, Davis KJ, Wedzicha JA. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis. *Respiratory Medicine*. [Internet] 2012 [citado el 10 de agosto de 2021]; 106(8):1124-33. doi: <https://10.1016/j.rmed.2012.04.008>
19. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, Wachtel A, Martinez FJ, Barnhart F, Lettis S, Calverley PM. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Annals of the American Thoracic Society*. [Internet] 2015; 12(1):27-34. doi: <https://10.1513/AnnalsATS.201409-413OC>
20. Lin SH, Perng DW, Chen CP, Chai WH, Yeh CS, Kor CT, Cheng SL, Chen JJ, Lin CH. Increased risk of community-acquired pneumonia in COPD patients with comorbid cardiovascular disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. [Internet] 2016 [citado el 10 de agosto de 2021]; 11:3051-3058. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S115137>
21. Jain NK, Thakkar MS, Jain N, Rohan KA, Sharma M. Chronic obstructive pulmonary disease: Does gender really matter? *Lung India*. [Internet] 2011 [citado el 10 de agosto de 2021]; 28(4):258-62. doi: <https://10.4103/0970-2113.85686>
22. Braeken DC, Rohde GG, Franssen FM, Driessen JH, van Staa TP, Souverein PC, Wouters EF, de Vries F. Risk of community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease stratified by smoking status: a population-based cohort study in the United Kingdom. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. [Internet] 2017 [citado el 10 de agosto de 2021]; 12:2425-2432. doi: <https://10.2147/COPD.S138435>