

Evaluación del efecto económico en los costos de servicios de hospitalización y urgencias en usuarios pertenecientes a un programa de atención integral de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

***Lina Maria Jimenez Morales. Terapeuta respiratoria Especialista en rehabilitación cardiopulmonar. Especialista en gerencia de sistemas de salud. Candidata a magister en gerencia de sistemas de salud.**

RESUMEN. Antecedentes: a nivel mundial los costos hospitalarios derivados de exacerbaciones del EPOC son elevados representando entre el 35 y el 70 % de los costos totales de la enfermedad (33) según el estudio y el país, con costos por usuario que varían entre los 2.700 y los 16.000 dólares para países como Canadá y EEUU. En Latinoamérica el promedio por exacerbación varía entre 98 y 700 dólares por episodio siendo el valor más alto correspondiente a los casos que requirieron hospitalización. **Objetivo:** Estimar los costos por uso de los servicios de hospitalización y urgencias en una cohorte de usuarios pertenecientes a un programa de manejo integral de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). **Materiales y métodos:** se solicitaron a la entidad de salud a la que pertenecen los usuarios los datos sobre costos radicados de hospitalización y urgencias de los 31 pacientes integrantes de un programa de atención integral del EPOC (grave y muy grave) para los años de 2015, 2016, 2017 y 2018. Se compararon los datos ajustando estos según el ipc (índice de precios al consumidor) de cada año. **Resultados:** 1. Los costos directos en cuanto al uso de los servicios de hospitalización y urgencias por EPOC en los pacientes que participan en un programa de atención integral de la enfermedad se pueden reducir entre 68% y 84% con respecto a los años anteriores a la instauración del programa. 2. Es probable que la reducción en los costos totales por el uso de los servicios de hospitalización y urgencias de entre el 90 y 92 % sea resultado de la intervención. 3. Los resultados en cuanto a la reducción de costos y de número de eventos se vio reflejada en esta cohorte después del primer trimestre de intervención. **Conclusiones:** La instauración de programas de atención personalizada y multidisciplinaria en pacientes con EPOC grave y muy grave reduce tanto los costos como el número de eventos de utilización del servicio de urgencias y hospitalización comparado con los años anteriores a la instauración del mismo.

Palabras clave Costos, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Rehabilitación Pulmonar

Summary: Globally, hospital costs from exacerbations of the EPOC are high, accounting for 35-70% of total disease costs depending on the country, with per-user costs ranging from \$2,700 to \$16,000 for countries such as Canada and the USA. In Latin America, the average per exacerbation varies between \$98 and \$700 per episode, with the highest value corresponding to cases requiring hospitalization. **Objective:** To estimate the costs for the use of hospitalization and emergency services in a cohort of users belonging to a program for the comprehensive management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). **Materials and methods:** data on hospitalization and emergency costs of the 31 patients in a comprehensive epochal (severe and very severe) care program for the years 2015, 2016, 2017, and 2018 were requested from the health entity to which the users belong. Data were compared by adjusting for each year's cpi (consumer price index). **Results:** 1. The direct

costs in terms of the use of hospitalization and emergency services per epoch in patients participating in a comprehensive disease care program can be reduced between 68% and 84% concerning the years before the implementation of the program. 2. Likely, the reduction in total costs for the use of hospitalization and emergency services of between 90 and 92 % is the result of the intervention. The results in terms of cost reduction and the number of events were reflected in this cohort after the first trimester of intervention. **Conclusions:** The implementation of personalized and multidisciplinary care programs in patients with severe and very severe epoch reduces both costs and the number of events of use of the emergency department and hospitalization compared with the years before the establishment of the same.

Keywords: Costs, Chronic Obstructive Lung Disease, Respiratory rehabilitation

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es una enfermedad común, prevenible y tratable, caracterizada por la presencia de síntomas respiratorios persistentes y limitación en el flujo aéreo y/o anomalías alveolares, usualmente causadas por exposición significativa a partículas o gases nocivos (1).

El factor de riesgo principal es la exposición al humo de tabaco, sin embargo, otras exposiciones ambientales como a la biomasa, polvos y sustancias químicas del entorno laboral y contaminación ambiental contribuyen al desarrollo de esta patología. Además de los factores ambientales mencionados, hiperreactividad de la vía aérea, algunas anomalías genéricas y alteraciones en el desarrollo pulmonar, al igual que el envejecimiento acelerado aumentan la predisposición a esta patología (1)

La limitación crónica de flujo aéreo que es característica en la EPOC se debe destrucción del parénquima secundario a inflamación crónica, lo cual lleva pérdida de espacio alveolar y/o disrupción de los mecanismo de defensa y remodelación adecuados, estos cambios disminuyen la habilidad de la vía aérea para permanecer permeable durante expiración, produciendo en cierta medida enfisema, engrosamiento de las paredes del parénquima bronquial y atrapamiento de aire, lo cual conlleva a la presencia de síntomas clásicos como disnea y tos (2).

Epidemiología mundial, nacional y regional.

La EPOC es actualmente la cuarta causa de muerte en el mundo, sin embargo, se proyecta a ser la tercera para el 2020. Más de 3.17 millones de personas murieron en el 2015 a causa de esta patología, lo cual corresponde al 5% de las muertes a nivel mundial, más del 90% de estas muertes ocurren en países de mediano o bajo desarrollo económico (3). El impacto económico se estima en 32 billones y 20.4 billones de costos directos e indirectos respectivamente en los Estados Unidos. Sin embargo, el impacto económico tiende a crecer globalmente debido a que se proyecta aumento de la incidencia de la enfermedad, producto de la exposición continua a factores de riesgo y el envejecimiento de la población (4).

El Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción pulmonar, encontró que en cada una de las ciudades estudiadas en 5 países latinoamericanos (Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela) la prevalencia de limitación del flujo aéreo posterior a la administración de broncodilatador aumento considerablemente en pacientes mayores de

40 años, siendo la prevalencia más alta en varones mayores de 60 años con exposición al tabaco (5).

En Colombia, durante el 2011 esta enfermedad ocupó la cuarta posición dentro de las causas de muerte del país (20,9 defunciones por 100.000 habitantes) y se encontraba entre las diez primeras causas de muerte en todos los departamentos, excepto en Vichada. Los departamentos con tasas más altas de mortalidad por esta causa fueron Quindío, Guaviare, Sucre, Valle y Norte de Santander (6).

El Observatorio Nacional de Salud con base en Estadísticas Vitales estimó las muertes evitables en edad productiva y costo según clasificación en Colombia, entre 1998-2011, encontró que 9,078 muertes de pacientes en edad productiva significaron el costo de entre \$578 y \$1,080 millones de pesos colombianos (6).

El estudio PREPOCOL, realizado en cinco ciudades capitales de Colombia, reportó prevalencias de 2,7% por diagnóstico clínico, 3,3% por diagnóstico médico y 8,9% en diagnóstico espirométrico, siendo la mayoría de los casos presentados en mujeres (66.8%) (7) lo cual es congruente con los datos obtenidos en la base de datos del RIPS (Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud) y las estadísticas del DANE entre 2009 y 2013, se encontró que la población colombiana mayor de 40 años tendría una prevalencia de EPOC de 4,2%. Incrementando progresivamente con la edad, de 0,7 a 30,2% entre la quinta y la novena décadas de la vida y se estimó que la EPOC fue responsable de 50.086 defunciones en el periodo de 2009 a 2013 (6).

Los departamentos con las mayores prevalencias son Boyacá con 7,3%, Quindío con 7,0%, Risaralda 6,7% y Bogotá con 5,4%, regiones donde se reporta un consumo medio de tabaco, así que esto sugiere que se deben considerar otros factores desencadenantes de la enfermedad, como la exposición habitual a humo de leña en áreas rurales y principalmente en la población femenina.

Por el contrario, las prevalencias más bajas se hallan en departamentos como Chocó (0,9%), Amazonas (0,9%), San Andrés (0,7%) y Vaupés (0,5%) (8).

Pregunta de investigación

No se conocen los costos de servicios de hospitalización y urgencias en usuarios pertenecientes a un programa de atención integral de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Objetivos

Objetivo general

Identificar los costos de servicios de hospitalización y urgencias en usuarios pertenecientes a un programa de atención integral de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Objetivos específicos

Diseñar un programa de manejo integral de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Estimar y comparar los costos por uso de los servicios de hospitalización y urgencias en una cohorte de usuarios pertenecientes a un programa de manejo integral de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Marco teórico

Diagnóstico de la EPOC

La EPOC debe considerarse en todo paciente con disnea progresiva y persistente, tos crónica, producción de esputo y/o historia de exposición a factores de riesgo, prestando especial atención a pacientes con historia familiar de EPOC (9). Algunos otros síntomas que suelen estar presentes son pérdida de peso, fatiga, hiporexia y ansiedad (10).

El método diagnóstico recomendado es la espirometría, debido a que se trata de un método reproducible, no invasivo y confiable, mediante este estudio diagnóstico se busca confirmar la limitación de flujo de aire en forma de patrón obstructivo.

Los parámetros usados para el diagnóstico son el volumen de aire espirado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (CVF) o punto de máxima inspiración, siendo VEF1/CVF post-broncodilatador <0.7 confirmatorio para la presencia de limitación del flujo aéreo. Aunque aún se recomienda la realización de la espirometría posterior a la administración de broncodilatador, no se recomienda guiar el manejo médico según la reversibilidad de la limitación del flujo aéreo (1).

Algunos de los diagnósticos diferenciales que el médico debe considerar son: asma, insuficiencia cardíaca congestiva, bronquiectasias, tuberculosis, bronquiolitis obliterante o panbronquiolitis difusa (11).

En casos en que la deficiencia de Alpha-1 antitripsina sea sospechada, como es el caso de pacientes menores de 45 años, con enfisema panlobular y que residan en zona con alta prevalencia o tengan historia familiar de dicha deficiencia, la Organización Mundial de la Salud recomienda estudios genéticos (4).

Estudios imagenológicos no son útiles para establecer el diagnóstico de EPOC, sin embargo, son útiles para descartar diagnósticos diferenciales o estudio de comorbilidades y hace parte del manejo integral del paciente.

Clasificación

Una vez realizado el diagnóstico, se determinará la severidad de la limitación de flujo aéreo mediante la determinación del VEF1, entre más bajo sea el porcentaje del VEF1 predicho, peor es el pronóstico del paciente, sin embargo se trata de una correlación débil entre VEF1, síntomas y el impacto de la calidad de vida, por lo cual se recomienda realizar la implementación de cuestionarios para óptimo seguimiento de la sintomatología de los pacientes, entre estos los más usados globalmente son mMRC (Modified British Medical Research Council), CAT (COPD Assessment test) y CCQ (COPD Control Questionnaire), los cuales tienen relación con el estado general de salud del paciente (12).

En el 2011 la iniciativa GOLD, propuso una estratificación para la EPOC en las categorías A, B, C y D en base a los síntomas, función pulmonar objetivada mediante espirometría e historia de exacerbación, esto con fines de formular indicaciones y manejo especializados para el paciente según su condición, identificación temprana de pacientes con riesgo

elevado de exacerbación (13). Sin embargo, en el reporte del 2017 se encontraron algunas limitaciones en esta clasificación, no se encontró superioridad sobre la clasificación espirométrica en cuanto a predicción de mortalidad y otros eventos médicos relacionados, además se encontró inconsistencias entre la gravedad del estado clínico de los pacientes y sus desenlaces. Por lo cual en la nueva clasificación se valora de forma separada los grados espirométricos y los grupos ABCD la cual incluye exclusivamente la sintomatología del paciente según escalas CAT o mMRC y la historia de exacerbación lo cual pretende guiar el manejo médico (1).

La obstrucción en pacientes con EPOC se clasifica en cuatro grados severidad según el valor del FEV_1 .

Clasificación obstrucción	En pacientes con $FEV_1/FVC < 0.70$: *Basado en FEV_1 post-broncodilatador
1 Leve	$FEV_1 \geq 80\%$ predicho
2 Moderada	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicho
3 Grave	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicho
4 Muy grave	$FEV_1 < 30\%$ predicho



Fig1. Obstrucción de pacientes con EPOC y severidad según FEV_1

Fuente: BoehringerIngelheim, España

Todo lo anterior sugiere el uso individual de ambas clasificaciones, esto con el fin de individualizar el manejo según características particulares del paciente, de esta manera, la escala numérica basada en la espirometría representa la limitación de flujo aéreo, mientras la clasificación con letras refleja la sintomatología, el riesgo de exacerbaciones y es la que ha demostrado mejores resultados al ser usada para guiar el manejo médico (1).

Dentro del estudio del paciente también se considera pertinente la valoración de la capacidad y actividad física, lo cual se evalúa mediante el test de la caminata en 6 minutos, este test es un poderoso indicador del compromiso del estado de salud y pronóstico médico, debido a que la capacidad física tiende a disminuir dramáticamente el año que precede la

muerte. Adicionalmente, son una herramienta para medir la efectividad y alcance de la rehabilitación pulmonar (1).

El BODE es un índice multidimensional en el cual se evalúa el IMC, función pulmonar (FEV1), disnea (mMRC) y la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos. Ha mostrado tener mejor capacidad de evaluación y predicción de mortalidad en el paciente con la EPOC; así mismo fueron superiores al VEF1 cuando se evaluó de forma independiente y fue superior en la capacidad de predecir nuevas exacerbaciones y la mortalidad (8).

Comorbilidades

La EPOC es una de las enfermedades crónicas más prevalentes a nivel mundial cuyos pacientes presentan frecuentemente bajo índice de masa corporal, disnea persistente y capacidad física limitada lo cual confiere un pronóstico pobre aun sin limitación de flujo aéreo severo. Además, comorbilidades como enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, cáncer pulmonar, anemia, diabetes, osteoporosis, depresión y ansiedad son frecuentes en este grupo de pacientes (14). Usualmente presentando dos veces más comorbilidades crónicas en comparación de pacientes de la misma edad sin diagnóstico de EPOC, sin embargo, hasta dos tercios de los pacientes fallecen debido a causas no pulmonares (15).

La Asociación Americana Torácica estudió la prevalencia de comorbilidades y el riesgo de muerte asociado en pacientes con EPOC, encontrando que las comorbilidades más prevalentes son hipertensión, dislipidemia y apnea obstructiva del sueño, no obstante, estas no estuvieron directamente relacionadas con un aumento significativo en la mortalidad, sin embargo, son factores de riesgo para enfermedad cardiovascular la cual fue prevalente y altamente asociada con mortalidad (16). Por último, cáncer, en especial pulmonar, fibrosis intersticial pulmonar, cirrosis hepática y ansiedad, aunque presentando menor prevalencia tuvieron fuerte relación con la mortalidad en pacientes con EPOC (14).

La correlación entre el cáncer pulmonar y la EPOC es particularmente cercana, pacientes con limitación en la función pulmonar leve a moderada y con enfisema tienen 2 a 3 veces más riesgo de presentar cáncer pulmonar en comparación de fumadores sin dichas características (17). Varios mecanismos se han postulado para explicar esta correlación, entre ellos exposición a factores ambientales y tabaquismo, factores genéticos, inflamación crónica a nivel local o sistémica, sistema inmunológico no óptimo y factores epigenéticos (18). Debido a que se encontró una fuerte asociación entre ambas patologías y se considera que el cáncer pulmonar es una de las causas de muerte más común en pacientes con EPOC, la Sociedad Americana Torácica considera oportuno diseñar programas de tamizaje para la identificación temprana de malignidad en pacientes con alto riesgo, dicho riesgo se determina según criterios clínicos como edad mayor de 60 años, índice tabáquico mayor a 60 cigarrillos/año, IMC <25kg/m² y comprobación de la presencia de enfisema (19).

Costos de hospitalización por EPOC en el mundo.

Los costos económicos del EPOC son de gran impacto tanto en la economía del paciente como en general de los sistemas de salud a nivel mundial. Dichos costos obedecen a múltiples factores en las diferentes esferas en las que se desarrolla cada usuario. Por ejemplo, podemos enunciar los costos derivados de los desplazamientos a las unidades de

salud y a los centros de despacho de medicamentos, el aumento de las visitas al médico de atención primaria y las horas de trabajo perdidas por los acompañantes de los usuarios. De igual manera, como es el objeto de este artículo, debemos nombrar los altísimos costos para los servicios de salud en cuanto a hospitalizaciones, atenciones de urgencias y medicamentos de alto costo entre otros. Sobre esto último se han realizado múltiples estimaciones que confirman esas afirmaciones. En Suecia, por ejemplo, se demostró que solo las exacerbaciones del EPOC representaban entre el 35 y el 45 % de los costos totales de la enfermedad (20), en EE. UU para el 2010 se calculó que los gastos por esta patología fueron de 49,9 billones de dólares, con un costo por usuario que podía variar entre 2.700 y 5.900 dólares (21) y en Canadá se calculó que las exacerbaciones moderadas y severas oscilaron entre 646 y 736 millones de dólares canadienses para el mismo año (22). Los costos tan elevados corresponden especialmente al uso de los servicios de hospitalización para los pacientes con enfermedad más severa que requieren intervenciones complejas, prolongadas y en centros hospitalarios de alta complejidad (23) (24). Estudios en Estados Unidos evidencian que las hospitalizaciones representan alrededor del 70% del costo total de la enfermedad, siendo requeridas solo por un 20% de los usuarios con diagnóstico de EPOC. Se estima que, en este mismo país, para el 2003 fueron hospitalizados aproximadamente 600.000 pacientes con un costo promedio por evento de 16.000 dólares y un promedio de estancia de 5 días. En Canadá se estima que la estancia hospitalaria corresponde a 10 días con un costo promedio por episodio de 9.557 dólares (22). Una aproximación a la estimación de costos en Latinoamérica revela que el promedio por exacerbación varía entre 98 y 700 dólares por episodio siendo el valor más alto correspondiente a los casos que requirieron hospitalización (25). Esta desproporción es explicada por la necesidad de una vez hospitalizados requerir servicios de Cuidados Intensivos y por el alto riesgo de re-admisión en los servicios hospitalarios (23). Algunos estudios en diferentes partes del mundo confirman las mismas apreciaciones con respecto al costo elevado de los eventos de hospitalización, en pesos colombianos, en pacientes con esta patología.

AUTOR (REF)	LUGAR	n	TIEMPO	CONSULTA MEDICA	HOSPITALIZACION	FARMACOS	GASTOS MEDICOS	TOTAL
Akazawa y cols (26).	Estados unidos	110029	7 meses	\$244.850	\$1.231.727	\$2.799.889	\$18.017.974	\$22.294.440
Mittmann, y cols (27).	Canada	609	1 año	\$2.990.536	\$32.002.473	\$5.345.583	\$3.186.789	\$43.525.381
Nishimura y col (28).	Tokio	540	1 año	\$3.313.756	\$30.133.388	\$5.276.426	\$2.740.078	\$41.463.648
DalNegroa y cols (29).	Italia	748	1 año	\$23.300.013	\$1.538.256	\$1.239.203	\$1.094.021	\$27.171.493
Halpin y col (30).	Estados Unidos	1510	1 año	ND	\$4.114.000	\$1.219.150	ND	\$5.333.150
Masa y col (31).	España	363	1 año	ND	\$1.491.100	\$1.387.500	ND	\$2.878.600
Simoni L, y cols (32).	Estados Unidos	3037	1 año	ND	\$6.277.050	\$1.770.450	ND	\$8.047.500

Cuadro 1 comparativo costos de EPOC, en pesos colombianos, según diferentes estudios en el mundo

Tratamiento farmacológico de la EPOC

Los grandes objetivos terapéuticos buscados en el tratamiento de la EPOC estable son reducir los síntomas (optimizando la tolerancia al ejercicio y el estado general de salud), el riesgo (previniendo la progresión de la enfermedad, reduciendo y tratando las exacerbaciones y reduciendo la mortalidad) y mejorar el pronóstico (33).

La iniciativa GOLD recomienda la vacunación anual contra la influenza, debido a que ha disminuido la incidencia de infecciones respiratorias que requieren hospitalización. En cuanto a la vacunación contra el neumococo, se recomienda la aplicación a todos pacientes mayores de 65 años y en menores de 65 años a quienes además de EPOC presenten enfermedad cardiovascular o pulmonar concomitante (1).

La terapia farmacológica específica dependerá de estado clínico del paciente, debe ser personalizada y ajustada gradualmente según las necesidades particulares del mismo.

Beta2-agonistas

Los beta-2 agonistas de acción corta (SABA) como salbutamol o terbutalina y de larga acción (LABA) como el formoterol y salmeterol, relajan el músculo liso de la vía aérea, manteniendo su efecto por 4-6 horas para los de corta acción y de 12 horas en los medicamentos de larga acción (34). En pacientes con síntomas ocasionales el tratamiento con broncodilatadores de corta acción reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo. Estos medicamentos pueden producir taquicardia, precipitar arritmias en pacientes con predisposición y aumento del consumo de oxígeno en pacientes con falla cardíaca crónica (1).

Anticolinérgicos

Medicamentos como bromuro de ipratropio (SAMA) y tiotropio (LAMA) bloquean los efectos broncoconstrictores de la acetilcolina en los receptores muscarínicos en el músculo liso de la vía aérea, ofreciendo un efecto aditivo frente a otros medicamentos, lo cual es especialmente valioso en paciente sintomáticos o con limitación de la actividad física, adicionalmente, el uso de terapia inhalada dual reduce la necesidad de medicación de rescate (8).

Metilxantina

La teofilina es un fármaco broncodilatador débil con efecto aditivo al ser usado con terapia inhalada, mejorado la función del diafragma, aumentado el rendimiento de los músculos respiratorios, reducción del atrapamiento de aire y mejoría del aclaramiento mucociliar (34). Sin embargo, el rango terapéutico de las xantinas es estrecho y es cercano al nivel tóxico, cuyos efectos más relevantes son arritmias y convulsiones, cefalea, insomnio y náuseas. Por lo cual, en caso de uso crónico, debe realizarse medición rutinaria de las concentraciones plasmáticas y se debe tener en cuenta el riesgo de interacciones con otros fármacos como el alopurinol, ciprofloxacino, eritromicina, benzodiazepinas o cimetidina, entre otros.

Corticoesteroides inhalados

Su uso es beneficioso en pacientes con EPOC moderado a severo que presentan frecuentes agudizaciones pese a realizar un tratamiento broncodilatador óptimo, por cuanto su uso asociado a un LABA produce una disminución significativa del número de agudizaciones y una mejoría en la calidad de vida. Lastimosamente se ha observado grandes efectos secundarios tales como aftas orales, disfonía, hematomas, reducción en la densidad mineral ósea y neumonías, aunque sin aumento de la mortalidad, por lo cual se debe buscar un equilibrio entre los efectos beneficiosos de los CI y sus posibles efectos adversos (34).

Los pacientes con EPOC desarrollan hipoxemia crónica concerniente con la progresión de la enfermedad y se relaciona directamente con la sintomatología y calidad de vida, por lo cual se indica oxigenoterapia en pacientes seleccionados (Paciente con EPOC estable en reposo y al nivel del mar, respirando aire ambiente con $PaO_2 < 55 \text{ mmHg}$ o PaO_2 entre 55-60 mmHg con repercusión por hipoxemia como hipertensión arterial pulmonar/cor pulmonale, insuficiencia cardíaca congestiva/arritmias o hematocrito $> 55\%$) (1), mostrando mejores resultados cuando se garantiza el uso por más de 15 horas cada día, ha mostrado aumentar la sobrevida, disminuir el número de exacerbaciones y hospitalizaciones, además de una mejoría significativa en calidad de vida en pacientes con hipoxemia severa en reposo (8).

Tratamiento no farmacológico de la EPOC

La cesación en el consumo de tabaco es el cambio con mayor capacidad para alterar la historia natural de la enfermedad (1). Si se implementan medidas adecuadas, las tasas de éxito a largo plazo pueden ser hasta del 25%. Dentro de estas medidas están los productos de nicotina como el chicle, inhalador, spray nasal, sin embargo, estas medidas están contraindicadas en pacientes con historia de ECV o SCA reciente (35). El manejo farmacológico con bupropión ha demostrado efectividad a largo plazo, reflejando mejores resultados cuando se combina con terapia no farmacológica.

La educación brindada por el personal médico al paciente y familiares sobre la enfermedad, su manejo, con énfasis en el autocuidado y estilo de vida saludable, manteniendo una comunicación acertada para así lograr toma de decisiones informadas, lograr discutir manejo médico y cuidado paliativo y directrices de cuidado avanzado hace parte fundamental del manejo del paciente con EPOC (36).

Según lo recomendado por la iniciativa GOLD (2017) pacientes con gran impacto en estilo de vida y alto riesgo de exacerbación (grupos B, C y D) deben hacer parte de un programa de rehabilitación pulmonar, el cual varía según las necesidades particulares del individuo, sin embargo, debe incluir ejercicio físico estructurado y supervisado, cesación del consumo de tabaco, apoyo nutricional y educación sobre autocuidado (1).

En cuanto al manejo quirúrgico, la cirugía de reducción de volumen pulmonar, que tiene como fin reducir la hiperinsuflación, mejorar la eficacia de los músculos respiratorios, ha demostrado mejoría en las tasas de volumen espiratorio y ha reducido el número de exacerbaciones, sin embargo, ha demostrado mayor mortalidad en pacientes con enfisema severa y $VEF_1 > 20\%$ (37).

El trasplante pulmonar constituye una opción viable en pacientes con EPOC severo, mostrando mejores resultados en pacientes con 60 años o menos, en quienes se ha encontrado una mejoría clínica, capacidad funcional y sobrevida entre 5-7 años (38). Sin embargo, la escasez de donantes, alto riesgo de rechazo, infecciones, entre otras complicaciones y los elevados costos que conlleva lo convierte en un procedimiento relativamente poco común en nuestro medio.

Evidencia de la terapia física en la rehabilitación pulmonar.

La sintomatología en pacientes con EPOC hacen que la actividad física sea poco placentera debido al atrapamiento de aire, la disnea provoca ansiedad que empeora el patrón respiratorio acentuando otros síntomas, esto provoca un ciclo que lleva a que la actividad

física sea evitada, lo cual desencadena pérdida de masa muscular que a la larga disminuye la capacidad y tolerancia al ejercicio físico, este último siendo un importante predictor de mortalidad en pacientes con EPOC y aumento en la utilización de los servicios médicos (39).

La rehabilitación pulmonar recientemente fue redefinida por el consenso de las sociedades americana (ATS) y europea (ERS) como un programa multidisciplinario basado en evidencia científica y diseñado individualmente para pacientes con enfermedad respiratoria crónica, sintomáticos e incapaces para desarrollar adecuadamente sus actividades de la vida diaria; sus objetivos están encaminados a disminuir los síntomas, mejorar la capacidad funcional y disminuir la utilización de recursos asistenciales al estabilizar o revertir las manifestaciones sistémicas de la enfermedad (40).

Los programas de rehabilitación pulmonar deben contar con un equipo interdisciplinario que incluya personal de fisioterapia, quienes se encargan de realizar una evaluación integral del paciente con EPOC, debe incluir valoración de movilidad articular, fuerza muscular, flexibilidad, equilibrio, coordinación, postura, conocimiento acerca de las limitaciones en las actividades de la vida diaria, entre otras (41).

La British Thoracic Society (BTS), en las guías publicadas en 2013, recomienda que los programas de rehabilitación pulmonar deben ser de 6-12 semanas, al menos 12 sesiones que deben ser supervisadas dos veces a la semana, debe incluir ejercicio físico, combinación de entrenamiento aeróbico y de resistencia, educación sobre la enfermedad, intervención psicológica y social (41).

Rehabilitación pulmonar al ser realizada de forma eficaz ha logrado reducir el riesgo de hospitalización y mortalidad, al igual que incrementa la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC, al ser implementada después de una exacerbación (42). Adicionalmente ha mostrado ser eficiente para mejorar la calidad de vida y disminuir el grado de disnea (43).

La terapia física con énfasis en mejoramiento de la fuerza muscular en el tren inferior ha demostrado mejoría de la capacidad física de los pacientes, en particular cuando se concentra en el fortalecimiento de los cuádriceps, lo cual impacta directamente el pronóstico del paciente (41).

Manejo interdisciplinario

Existe suficiente evidencia científica que comprueba que la injerencia de profesionales de múltiples disciplinas en el manejo, atención y rehabilitación de los pacientes con EPOC se traduce en mejoría en los parámetros de evaluación de calidad de vida y en la tolerancia al ejercicio después de 12 meses de intervención (44). Igual se demuestra que los participantes intervenidos en un programa integral de atención disminuyen el número de ingresos hospitalarios y el número total de días de estancia hospitalaria. Como la misma palabra lo define, la interdisciplina se refiere al traspaso de los límites habituales del conocimiento y de los métodos académicos tradicionales que obligan a los profesionales de diferentes áreas a aportar sus diferentes saberes en pro de un objetivo común. En el presente estudio la intervención fue asumida por profesionales en: neumología, medicina general, epidemiología, psicología, nutrición, rehabilitación pulmonar, terapia respiratoria, así como personal entrenado en labores de enfermería y de manejo administrativo de programas de salud. Los Diferentes profesionales proporcionan distintos componentes de

atención como por ejemplo medicación, auto-tratamiento, educación, entrenamiento con ejercicios, indicaciones dietéticas, herramientas para manejo de los síntomas de ansiedad y depresión, entre otros temas, siguiendo unos parámetros definidos por el programa en cuanto a las frecuencias de uso de cada uno de los componentes del mismo y cuyo objetivo es coordinar los diferentes componentes de atención en la cual diferentes profesionales sanitarios cooperan y colaboran para proporcionar atención eficiente y de buena calidad.

Manejo individualizado

Durante los últimos años la valoración multidimensional del paciente con EPOC ha llevado a la elaboración de diferentes herramientas, índices y/o cuestionarios que tienen implicaciones pronósticas individuales y que deben incluirse dentro de los planes de tratamiento (45) (12) (46). Es así como se ha demostrado que el FEV1 es un factor predictivo de la mortalidad pero en la actualidad otros factores han cobrado importancia hasta llegarse a considerar factores pronósticos de supervivencia independientes al FEV1 como es el caso del estado nutricional (índice de masa corporal y la masa libre de grasa), la disnea y las exacerbaciones entre otros. De igual forma han adquirido importancia las manifestaciones extra pulmonares, las comorbilidades, el componente perceptivo, la adherencia y el cumplimiento de la terapia. Todo este nuevo enfoque nos está llevando hacia la aplicación de una medicina personalizada, basada en las características genómicas, predictiva en cuanto a la posibilidad de actuar profilácticamente y participativa haciendo al paciente un sujeto activo en su proceso de salud. Más allá de lo descrito anteriormente el manejo individualizado se debe entender también como la interacción permanente mediante la comunicación abierta y ágil con cada paciente, brindándole la oportunidad de una notificación oportuna al programa de cualquier signo de empeoramiento de su estado y por consiguiente un aumento del riesgo de exacerbación y un aumento del riesgo de hospitalización.

Implementación de un programa de manejo integral para pacientes de EPOC.

Para el presente estudio se evaluó un programa integral de manejo individualizado de EPOC en usuarios de una entidad de salud (EPS) en la ciudad de Pereira (Risaralda, Colombia). Este programa se implementó para una cohorte de 31 usuarios con diagnóstico de EPOC severo y muy severo, dirigido por un equipo interdisciplinario perteneciente a una institución especializada en la enfermedad. El personal integrante de este equipo consistió en:

- 1 Médico Internista Neumólogo.
- 1 Médico general entrenado en EPOC.
- 1 Rehabilitadora cardiopulmonar
- 1 Nutricionista
- 1 Psicóloga
- 1 Auxiliar de Enfermería
- 1 Auxiliar administrativo.

El programa consistió, de modo general, en una serie de actividades programadas para cada usuario en el transcurso de un año. Dichas actividades se describen a continuación:

1. Verificación del diagnóstico por parte del Médico Neumólogo así como clasificación y estratificación de la enfermedad.
2. Consultas programadas con Médico Neumólogo durante un año según la severidad de la enfermedad.
3. Valoración y seguimiento por profesional en psicología, según la severidad de la enfermedad
4. Valoración y seguimiento por profesional en nutrición, según la severidad de la enfermedad.
5. Asistencia a Terapias de rehabilitación pulmonar.
6. Seguimiento telefónico para prevención de exacerbaciones.
7. Consulta con Médico General Entrenado en EPOC en caso de detectar, durante la terapia de rehabilitación o en el seguimiento telefónico, la posibilidad de exacerbación.
8. Seguimiento telefónico y en consulta médica en caso de haber requerido consulta de urgencias y/o hospitalización.

Materiales y métodos.

Este es un estudio longitudinal donde el grupo de pacientes inicia manejo bajo el esquema del programa el 1 de octubre del 2017 y se evalúa su comportamiento en cuanto al uso y costo de los servicios de hospitalización y urgencias durante un año (30 de septiembre del 2018). Para ello se solicitaron a la entidad de salud a la que pertenecen los usuarios los datos sobre costos radicados de hospitalización y urgencias de los 31 pacientes integrantes del programa de atención integral del EPOC (grave y muy grave) para los años de 2015, 2016, 2017 y 2018. Se compararon los datos ajustando estos según el ipc (índice de precios al consumidor) de cada año, se desglosó el valor total radicado según el diagnóstico (EPOC vs otros diagnósticos diferentes a EPOC) adscrito al evento (urgencias y hospitalización).

Intervención

Durante los últimos años la valoración multidimensional del paciente con EPOC ha llevado a la elaboración de diferentes herramientas, índices y/o cuestionarios que tienen implicaciones pronósticas individuales y que deben incluirse dentro de los planes de tratamiento (45) (12) (46). Es así como se ha demostrado que el FEV1 es un factor predictivo de la mortalidad, pero en la actualidad otros factores han cobrado importancia hasta llegarse a considerar factores pronósticos de supervivencia independientes al FEV1 como es el caso del estado nutricional (índice de masa corporal y la masa libre de grasa), la disnea y las exacerbaciones entre otros. De igual forma han adquirido importancia las manifestaciones extra pulmonares, las comorbilidades, el componente perceptivo, la adherencia y el cumplimiento de la terapia. Todo este nuevo enfoque nos está llevando hacia la aplicación de una medicina personalizada, basada en las características genómicas, predictiva en cuanto a la posibilidad de actuar profilácticamente y participativa haciendo al paciente un sujeto activo en su proceso de salud. Más allá de lo descrito anteriormente el manejo individualizado se debe entender también como la interacción permanente mediante la comunicación abierta y ágil con cada paciente, brindándole la oportunidad de una notificación oportuna al programa de cualquier signo de empeoramiento

de su estado y por consiguiente un aumento del riesgo de exacerbación y un aumento del riesgo de hospitalización.

Implementación de un programa de manejo integral para pacientes de EPOC.

Para el presente estudio se evaluó un programa integral de manejo individualizado de EPOC en usuarios de una entidad de salud (EPS) en la ciudad de Pereira (Risaralda, Colombia). Este programa se implementó para una cohorte de 31 usuarios con diagnóstico de EPOC severo y muy severo, dirigido por un equipo interdisciplinario perteneciente a una institución especializada en la enfermedad. El personal integrante de este equipo consistió en:

1 Médico Internista Neumólogo, 1 Medico general entrenado en EPOC. 1 Rehabilitadora cardiopulmonar, 1 Nutricionista, 1 Psicóloga, 1 Auxiliar de Enfermería, 1 Auxiliar administrativo.

El programa consistió, de modo general, en una serie de actividades programadas para cada usuario en el transcurso de un año. Dichas actividades se describen a continuación:

1. Verificación del diagnóstico por parte del Medico Neumólogo así como clasificación y estratificación de la enfermedad. 2.Consultas programadas con Medico Neumólogo durante un año según la severidad de la enfermedad. 3. Valoración y seguimiento por profesional en psicología, según la severidad de la enfermedad. 4. Valoración y seguimiento por profesional en nutrición, según la severidad de la enfermedad. 5. Asistencia a Terapias de rehabilitación pulmonar. 6. Seguimiento telefónico para prevención de exacerbaciones. 7. Consulta con Medico General Entrenado en EPOC en caso de detectar, durante la terapia de rehabilitación o en el seguimiento telefónico, la posibilidad de exacerbación. 8. Seguimiento telefónico y en consulta médica en caso de haber requerido consulta de urgencias y/o hospitalización.

Resultados.

Para la evaluación de resultados se compararon los costos de hospitalización y urgencias de los años 2015, 2016 y 2017 con los del año 2018 de la cohorte de 31 usuarios participantes en el programa de atención integral de EPOC, haciendo el ajuste respectivo al IPC (índice de precios al consumidor) por año, el cuadro 2 se observa un exceso de costos desde el 2015 al 2017 de \$447.796.580 comparado los totales de los costos a valor 2018 en relación a los costos de 2018 de 14322927.

Año	Radicado total	IPC	2016	2017	2018
2015	146.046.123	6,77	154.443.775	160.760.525	165.872.710
2016	162.679.235	5,75		169.332.816	174.717.599
2017	145.546.668	4,09			150.175.052
2018	14.322.927	3,18			14.322.927

Cuadro 2 Costo radicado total ajustado a 2018 de hospitalización y urgencias de la cohorte de 31 usuarios participantes en el programa.

Los costos radicados ajustados a 2018 de otros diagnósticos diferentes a EPOC en el cuadro 3 se observa que se reducirían en \$294.702.366 en valores presentes de 2015 al 2017 comparado con los costos de 2018.

Año	Radicado otros diagnósticos	IPC	2016	2017	2018
2015	106.689.624	6,77	112.824.277	117.438.790	121.173.344
2016	80.953.927	5,75		84.264.943	86.944.568
2017	84.079.625	4,09			86.753.357
2018	56.301	3,18			56.301

Cuadro 3 Costo radicado ajustado a 2018 de otros diagnósticos diferentes a EPOC en hospitalización y urgencias de la cohorte de 31 usuarios participantes en el programa.

Los costos radicados y ajustados en hospitalización y urgencias del cuadro 4 generaron un exceso de gastos del 2015 al 2017 de \$153.094.214 con relación a los costos que se generaron en el 2018

Año	Radicado EPOC	IPC	2016	2017	2018
2015	39.356.499	6,77	41.619.498	43.321.735	44.699.366
2016	81.725.308	5,75		85.067.873	87.773.031
2017	61.467.043	4,09			63.421.695
2018	14.266.626	3,18			14.266.626

Cuadro 4 Costo radicado ajustado a 2018 de EPOC en hospitalización y urgencias de la cohorte de 31 usuarios participantes en el programa.

Luego de calcular estos datos se compara en pesos colombianos y en porcentaje la diferencia de comportamiento de la cohorte en cuanto al uso de los servicios de urgencias y hospitalización con respecto al periodo de intervención evaluado (1 de octubre del 2017 al 30 de septiembre del 2018) arrojando los siguientes resultados:

La reducción total del gasto por uso de los servicios de hospitalización y urgencias en la cohorte evaluada en el cuadro 5 y participante del programa integral de atención varía entre el 90 y el 92 por ciento con respecto a los años anteriores a la intervención.

año	costo ajustado IPC radicado total	DIFERENCIA EN MILLONES DE PESOS	PORCENTAJE DE DIFERENCIA
2015	165.872.710	151.549.783	91
2016	174.717.599	160.394.672	92
2017	150.175.052	135.852.125	90
2018	14.322.927		

Cuadro 5 Costo comparado por año en hospitalización y urgencias de la cohorte de 31 usuarios participantes en el programa.

Los costos comparados por año en hospitalización y urgencias por diagnósticos diferentes a EPOC en el cuadro 6 revela una diferencia porcentual sobre el 99 desde el 2015 hasta el 2017 con respecto al 2018

Año	Costo ajustado IPC radicado otros diagnósticos	PORCENTAJE DE DIFERENCIA
2015	121.173.344	99,95
2016	86.944.568	99,94
2017	86.753.357	99,94
2018	56.301 *	

Cuadro 6 Costo comparado por año en hospitalización y urgencias por diagnósticos diferentes a EPOC de la cohorte de 31 usuarios participantes en el programa.

* Dado a que el dato se diferenciaba de manera radical con los años anteriormente evaluados se solicitó a la EPS en 3 oportunidades diferentes dando el mismo resultado.

La reducción total del gasto por uso de los servicios de hospitalización y urgencias en el cuadro 7 con respecto al diagnóstico de EPOC en la cohorte evaluada participante del programa integral de atención varía entre el 84 y el 68 por ciento con respecto a los años anteriores a la intervención.

Año	ajustado IPC radicado EPOC	DIFERENCIA EN MILLONES DE PESOS	PORCENTAJE DE DIFERENCIA
2015	44.699.366	30.432.740	68
2016	87.773.031	73.506.405	84
2017	63.421.695	49.155.069	78
2018	14.266.626		

Cuadro 7 Costo comparado por año en hospitalización y urgencias por diagnóstico de EPOC de la cohorte de 31 usuarios participantes en el programa.

El comportamiento del uso de los servicios de urgencias y hospitalización en la cohorte de 31 usuarios intervenidos, tanto por diagnósticos diferentes a EPOC como por causas relacionadas con el diagnóstico intervenido se relaciona en el cuadro 8 donde se observa los excesos desde el 2015 hasta el 2017 con relación al 2018

año	NUMERO DE USUARIOS QUE REQUIRIERON ATENCION	NUMERO TOTAL DE EVENTOS	EVENTOS POR OTROS DIAGNOSTICOS	EVENTOS POR EPOC
2015	16	77	58	19
2016	18	71	39	32
2017	18	62	34	28

2018	5	5	3	2
------	---	---	---	---

Cuadro 8 Comparación de la cantidad de usuarios de la cohorte que requirieron atención de urgencias o de hospitalización y comparación de número de eventos con respecto a los años inmediatamente anteriores a la intervención.

Se evidencia una reducción del 58 al 16 por ciento de los usuarios de la corte que solicitaron servicios de hospitalización y urgencias con respecto a los años anteriores a la intervención. También se muestra una reducción del número de eventos relacionados con EPOC entre el 90 y 94 por ciento con respecto a los años inmediatamente anteriores a la intervención.

El tiempo estimado de evidenciar resultados de la intervención frente a la reducción de costos en los servicios de hospitalización y urgencias es de 3 meses. Se pudo comprobar que la mayoría de eventos se presentaron durante el primer trimestre de intervención mostrando una reducción a cero después del segundo trimestre como se observa en los cuadros 9 y 10

PERIODO DE TIEMPO	OCTUBRE-DICIEMBRE 2017	ENERO-MARZO 2018	ABRIL - JUNIO 2018	JULIO-SEPTIEMBRE 2018
NUMERO TOTAL DE EVENTOS	19	5	0	0

Cuadro 9 Numero de eventos totales durante el periodo estudiado de intervención.

PERIODO DE TIEMPO	OCTUBRE-DICIEMBRE 2017	ENERO-MARZO 2018	ABRIL - JUNIO 2018	JULIO-SEPTIEMBRE 2018
NUMERO DE EVENTOS EPOC	10	2	0	0

Cuadro 10 Numero de eventos relacionados con EPOC durante el periodo estudiado de intervención.

Discusión

El estudio tiene como limitaciones el sesgo de selección al estar incluido un solo centro de atención de pacientes con EPOC y en el que se ofertan servicios médicos y de rehabilitación pulmonar que exigen una atención no solo integral si no personalizada y en la región los demás centros similares no cumplen estos criterios para sumar sus costos, es decir, si hubiésemos ampliado la selección hubiéramos tenido un sesgo de información(36) (45)

La IPS Respirar nos permitió examinar todo el sistema de costos que nos permite evaluar este sistema a través de esta intervención documentada.

La instauración de programas de atención personalizada y multidisciplinaria en pacientes con EPOC grave y muy grave reduce tanto los costos como el número de eventos de utilización del servicio de urgencias y hospitalización comparado con los años anteriores a la instauración del mismo. Así mismo es notable la reducción tanto en los costos y el número de eventos de utilización de los servicios de hospitalización y urgencias relacionados con otras patologías no intervenidas por el programa de atención integral en EPOC. Este efecto, según se explicó arriba, se puede considerar por lo menos probable como resultado del programa evaluado. Los resultados de la intervención, en cuanto a los parámetros evaluados en el presente estudio pueden ser visibles después de los tres primeros meses de intervención dirigida (20, 26-29).

La reducción total del gasto por uso de los servicios de hospitalización y urgencias con respecto a diagnósticos diferentes a EPOC en la cohorte evaluada participante del programa integral de atención es cercana al 100% con respecto a los años anteriores a la intervención.(20, 41, 42) Como el programa evaluado se refiere solamente al diagnóstico de EPOC este resultado se puede estudiar como un efecto secundario positivo para la cohorte. Para determinar si corresponde o no a la intervención del programa se evaluó esta por medio de los algoritmos tanto de la FDA (Food and Drug Administration) como el de Naranjo y colaboradores, que asignan la posibilidad de una relación causal entre la exposición (participar en el programa integral de atención de EPOC) y el desenlace (reducir las hospitalizaciones por otras causas diferentes a EPOC). Aplicando dichas herramientas se puede concluir por medio del algoritmo de la FDA que el efecto es posible asignarlo a la intervención y por el algoritmo de Naranjo y colaboradores se podría afirmar que es probable.(47)

Se recomienda que las IPS de prestación de servicios de neumología se adhieran a las evidencias planteadas para garantizar no solo una respuesta clínica relevante si no que se genera calidad de vida y bienestar con un efecto deseable en el recurso humano de la institución al saber que se tiene evidencia que lo que se hace en la institución si tiene efectos en las personas en su calidad de vida y bienestar como propone la evidencia actualmente en la prestación de servicios de salud en EPOC(2, 6, 19, 41)

17. Referencias bibliográficas.

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Archivos de bronconeumologia. 2017;53(3):128-49.
2. Bolton CE, Blakey JD, Morgan MD. The British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: your opinion is noted. Thorax. 2014;69(4):388-9.
3. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet (London, England). 1997;349(9064):1498-504.
4. WHO GJGDoHS, Systems I. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. 2013.
5. Menezes AM, Muino A, Lopez-Varela MV, Valdivia G, Lisboa C, Jardim JR, et al. A population-based cohort study on chronic obstructive pulmonary disease in Latin America: methods and preliminary results. The PLATINO Study Phase II. Archivos de bronconeumologia. 2014;50(1):10-7.

6. Gaviria Uribe A, Muñoz Muñoz N, Ruiz Gómez F, Ospina Martínez M, De la Hoz Restrepo F, Restrepo Trujillo CJMINdC. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud, aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud. 2013.
7. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolivar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-9.
8. Londoño D, García OM, Celis C, Giraldo M, Casas A, Torres C, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en población adulta. 2014;39(2 SI (2)):5-49.
9. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *The American review of respiratory disease*. 1991;144(4):826-32.
10. Maurer J. Anxiety and depression in COPD: Current understanding, unanswered questions, and research needs. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2009;15(4):740-2.
11. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:95-109.
12. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2004;350(10):1005-12.
13. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(10):975-81.
14. Martinez CH, Mannino DM, Divo MJ. Defining COPD-Related Comorbidities, 2004-2014. *Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla)*. 2014;1(1):51-63.
15. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, Zulueta JJ, et al. COPD comorbidities network. *The European respiratory journal*. 2015;46(3):640-50.
16. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(2):155-61.
17. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(8):913-9.
18. Young RP, Hopkins RJJ. Targeted CT image screening and its effect on lung cancer detection rate. 2013;144(4):1419-20.
19. de-Torres JP, Casanova C, Marin JM, Zagaceta J, Alcaide AB, Seijo LM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. *Respiratory medicine*. 2013;107(5):702-7.
20. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prutz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory medicine*. 2002;96(9):700-8.
21. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9589):765-73.
22. Mittmann N, Kuramoto L, Seung SJ, Haddon JM, Bradley-Kennedy C, Fitzgerald JM. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. *Respiratory medicine*. 2008;102(3):413-21.
23. Niewoehner DEJTAjom. The impact of severe exacerbations on quality of life and the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. 2006;119(10):38-45.

24. Martínez FJHTiRM. Acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: definition and impact. 2006;1:7-12.
25. Miravittles M, Jardim JR, Zitto T, Rodrigues J, Lopez HJAdb. Pharmacoeconomic study of antibiotic therapy for exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in Latin America. 2003;39(12):549-53.
26. Akazawa M, Halpern R, Riedel AA, Stanford RH, Dalal A, Blanchette CMJRM. Economic burden prior to COPD diagnosis: a matched case-control study in the United States. 2008;102(12):1744-52.
27. Mittmann N, Kuramoto L, Seung S, Haddon J, Bradley-Kennedy C, Fitzgerald JJRM. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. 2008;102(3):413-21.
28. Nishimura S, Zaher CJR. Cost impact of COPD in Japan: opportunities and challenges? 2004;9(4):466-73.
29. Dal Negro R, Tognella S, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CJRM. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). 2008;102(1):92-101.
30. Halpin DM, Miravittles MJPotATS. Chronic obstructive pulmonary disease: the disease and its burden to society. 2006;3(7):619-23.
31. Masa J, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz C, Fernández-Fau L, Viejo J, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain: estimation from a population-based study. 2004;40(2):72-9.
32. Simoni-Wastila L, Blanchette CM, Qian J, Yang H-wK, Zhao L, Zuckerman IH, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease in Medicare beneficiaries residing in long-term care facilities. 2009;7(5):262-70.
33. National Heart L, Institute B. Global initiative for chronic obstructive lung disease-Pocket guide to COPD diagnosis, management. and prevention. NIH publication.
34. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. 2017;53(6):324-35.
35. Tobacco TCPGTJAjopm. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update: a US public health service report. 2008;35(2):158-76.
36. Blackstock FC, Webster KE, McDonald CF, Hill CJ. Comparable improvements achieved in chronic obstructive pulmonary disease through pulmonary rehabilitation with and without a structured educational intervention: a randomized controlled trial. *Respirology* (Carlton, Vic). 2014;19(2):193-202.
37. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2015;36(4):592-608.
38. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report—2012. 2012;31(10):1073-86.
39. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse YJCdosr. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. 2015(2).
40. Troosters T, Hornikx M, Demeyer H, Camillo CA, Janssens W. Pulmonary rehabilitation: timing, location, and duration. *Clinics in chest medicine*. 2014;35(2):303-11.
41. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: accredited by NICE. 2013;68(Suppl 2):ii1-ii30.

42. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer JJR. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality—a systematic review. 2005;6(1):54.
43. Rehabilitation PJAJR. Official Statement of the American Thoracic Society. 1999;159:1662-82.
44. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, Gussekloo J, Boland MR, Rutten-van Mölken M, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. 2013(10).
45. Ancochea J, Gómez TGJAdb. Toward personalized and integrated treatment of patients with COPD. 2010;46:14-8.
46. Jones P, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W, Leidy NKJERJ. Development and first validation of the COPD Assessment Test. 2009;34(3):648-54.
47. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159(5 Pt 1):1666-82.