

Estimación de la morbilidad, el uso de recursos y los costes de los sujetos en tratamiento con bromuro de tiotropio para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un ámbito poblacional español

Antoni Sicras-Mainar^a, Soledad Velasco-Velasco^a, Josep Ramon Llopart-López^a, Ruth Navarro-Artieda^b
y Luis de Haro-Martí^b

Objetivo. Medir la comorbilidad, así como el impacto económico que presentan los sujetos en tratamiento con bromuro de tiotropio (BT) en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en la población atendida por equipos de atención primaria (EAP) y especializada españoles, en situación de práctica clínica habitual.

Diseño. Estudio retrospectivo y multicéntrico.

Emplazamiento. Cuatro EAP y 2 centros hospitalarios urbanos.

Participantes. Pacientes con EPOC que siguieron tratamiento regular con BT, durante el año 2004.

Mediciones principales. Edad-sexo, episodios/comorbilidad, parámetros clínicos, utilización de recursos y grupos farmacológicos. El modelo de costes se estableció diferenciando los costes semifijos de los variables (farmacia, pruebas, derivaciones) en los EAP, así como las consultas, urgencias y hospitalizaciones acontecidas en los centros hospitalarios de referencia. Se efectuó un análisis de regresión logística para la corrección del modelo. Los costes fueron contrastados mediante análisis multivariable de ANCOVA, con estimación de medias marginales (ajuste de Bonferroni).

Resultados. De 900 sujetos con EPOC, el 14,3% (n = 129) siguió tratamiento con BT (intervalo de confianza [IC] del 95%, 12,0-16,6%). El promedio de episodios/paciente/año fue de $2,1 \pm 1,4$ frente a $1,8 \pm 1,3$ (NS), la gravedad/severidad del 41,3 frente al 26,3% (p = 0,001), la dosis farmacológica (DDD) de $5.928,5 \pm 9.624,1$ frente a $6.187,7 \pm 12.471,3$ (NS) y el número de visitas/paciente/año de $15,1 \pm 9,4$ frente a $17,3 \pm 11,9$ (0,044). Los factores asociados con la utilización de BT, corregidos por edad-sexo, fueron diabetes mellitus (*odds ratio* [OR] = 1,6; IC del 95%, 1,0-2,5; p = 0,034) y gravedad de los pacientes (OR = 1,8; IC del 95%, 1,2-2,8; p = 0,004). La cuantificación del coste unitario/año fue de $2.793,16 \pm 3.166,30$ euros (3.359,27 \pm 3.423,25 frente a $2.703,09 \pm 3.113,75$ euros; p = 0,001). El coste paciente/año ajustado fue de 2.831,23 euros (error estándar [EE] = 217,32) con BT, frente a 2.786,86 euros (EE = 88,53) sin BT (NS).

Conclusiones. El BT se asocia, como tratamiento complementario al habitual, con la presencia de diabetes y con la severidad de la enfermedad. Los costes de la EPOC ocasionan un elevado consumo de recursos y la utilización de BT no conlleva un mayor coste global de la enfermedad.

Palabras clave: EPOC. Utilización de recursos. Costes. Bromuro de tiotropio.

CALCULATION OF MORBIDITY, USE OF RESOURCES AND COSTS OF PATIENTS TREATED WITH TIOTROPIMUM BROMIDE FOR COPD IN A SPANISH POPULATION

Objective. To determine the co-morbidity and economic impact of treatment with tiotropium bromide (TB) for COPD, in a population cared for by Spanish primary care teams (PCTs) and specialist physicians, in the context of routine clinical practice.

Design. Retrospective multi-centre study.

Setting. Four PCTs and 2 urban hospitals.

Participants. Patients with COPD receiving regular treatment with TB, during 2004.

Main measurements. Age and sex, episodes of co-morbidity, clinical parameters, resource use, and pharmacological groups. The costs model was established by differentiating semi-fixed from variable costs (pharmacy, tests, referrals) in the PCTs, as well as the visits, emergencies and hospital admissions occurring in the hospitals. A logistical regression analysis was made to correct the model. The costs were contrasted by analysis of covariance (ANCOVA), with the estimation of marginal means (Bonferroni adjustment).

Results. Of 900 patients with COPD, 14.3% (n=129) received treatment with TB (95% CI, 12.0%-16.6%). The mean episodes/patient/year was 2.1 (1.4) versus 1.8 (1.3) (NS), seriousness/severity 41.3% versus 26.3% (P=.001), defined daily dose (DDD) 5928.5 (9624.1) versus 6187.7 (12471.3) (NS) and number visits/patient/year 15.1 (9.4) versus 17.3(11.9) (P=.044). After adjustments for age and sex, TB use was associated with Diabetes Mellitus (OR=1.6; 95% CI, 1.0-2.5; P=.034) and severity of patients' illness (OR=1.8; 95% CI, 1.2-2.8; P=.004). Quantification of unit cost/year was 2793.16 (3166.30) euros (3359.27 [3423.25] euros versus 2703.09 [3113.75] euros; P=.001). The adjusted patient cost/year was 2831.23 euros (SE, 217.32) with TB versus 2786.86 euros (SE, 88.53) without TB (NS).

Conclusions. TB is associated, as therapy complementing routine treatment, with the presence of Diabetes, and with the severity of the disease. The costs of COPD entail high resource consumption. The prescription of TB does not imply greater overall cost of the disease.

Key words: COPD. Tiotropium bromide. Resource use. Health costs.

^aDirección de Planificación. Badalona Serveis Assistencials. Badalona. Barcelona. España.

^bServicio Documentación. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Correspondencia: Dr. A. Sicras Mainar. Dirección de Planificación y Desarrollo Organizativo. Gaietà Soler, 6-8, entlo. 08911 Badalona. Barcelona. España. Correo electrónico: asicras@bsa.gs

Manuscrito recibido el 25-1-2007. Manuscrito aceptado para su publicación el 28-3-2007.

Introducción

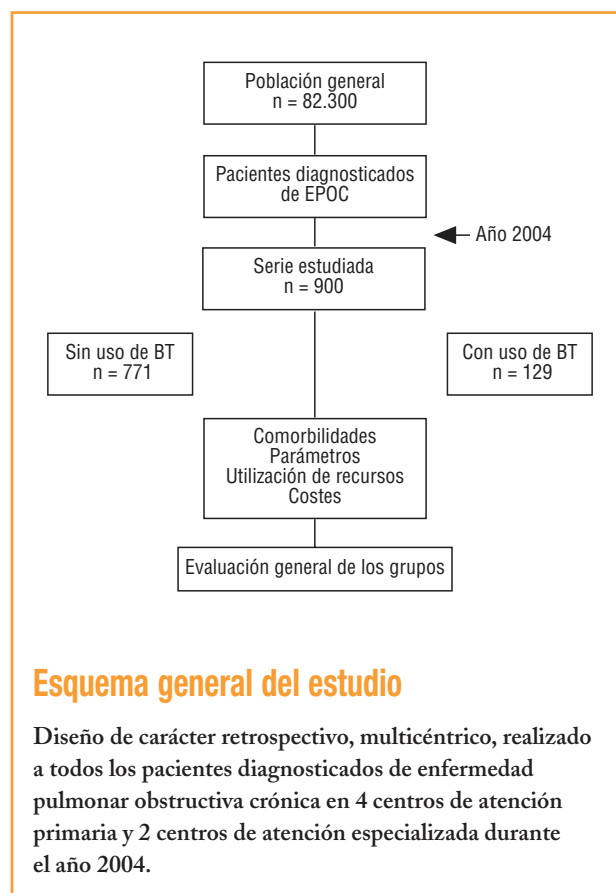
La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se describe como una limitación al flujo aéreo, no totalmente reversible y en general progresiva, que se asocia con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón frente a partículas nocivas o gases, sobre todo al tabaco, con importantes repercusiones sistémicas¹. Aunque un 10% de los pacientes con EPOC no son fumadores y sólo alrededor del 20% de éstos desarrolla la enfermedad, es indudable que factores genéticos y ambientales también tienen un papel destacado². Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el año 2020 será la quinta enfermedad más prevalente y la tercera causa de muerte en el mundo, precedida del cáncer y las enfermedades cardiovasculares³. Estudios realizados en nuestro país han demostrado que un 8-12% de la población mayor de 40 años puede estar afectada, y estas cifras pueden elevarse hasta un 20% en los varones mayores de 65 años⁴⁻⁸. Además, según el estudio IBERPOC, sólo el 22% de los pacientes descritos fue diagnosticado previamente⁹, resultados semejantes a los del proyecto PADOCA¹⁰. Por fortuna, diversas organizaciones, como la Sociedad Española de Neumología, difunden la importancia de fomentar iniciativas encaminadas a la detección y el abordaje de esta enfermedad¹¹⁻¹³.

Las pruebas científicas disponibles en la literatura científica nacional e internacional sobre la utilización de recursos y la estimación del coste de la EPOC son numerosas¹⁴⁻¹⁸. No obstante, los resultados observados son dispares y de difícil comparación; entre las razones que puedan explicarlo se encuentran el sistema de política sanitaria establecido entre los países y la metodología utilizada¹⁹. En nuestro país, la EPOC origina aproximadamente un 10-12% de las consultas de medicina primaria, un 35-40% de las de neumología y un 7-10% de los ingresos hospitalarios, por lo que el impacto sanitario, social y económico es elevado. La mayor parte del coste de la EPOC es debido a la asistencia hospitalaria (41%), seguido del gasto farmacéutico (37%), y la gravedad de la enfermedad es el factor que más influye en el coste¹⁴⁻¹⁶. Para conseguir alguna mejoría sintomática y reducir las agudizaciones, el uso de broncodilatadores es la medida más eficaz, y los principales fármacos continúan siendo los broncodilatadores, fundamentalmente anticolinérgicos y betamiméticos, ya que el papel de los corticoides inhalados suscita cierta controversia²⁰. La seguridad y la eficacia del bromuro de tiotropio (BT) han sido demostradas frente a placebo, ipratropio y salmeterol, en pacientes con EPOC leve-moderada en situación estable²¹⁻²³. Algunos estudios parecen mostrar una superior eficacia broncodilatadora de los β_2 de larga duración, pero por el momento no se ha demostrado que

tengan un impacto positivo en la pérdida de función pulmonar a largo plazo y su elevado precio puede reducir su adecuada utilización²⁰. La EPOC continúa ofreciendo grandes desafíos terapéuticos. El objeto del estudio fue describir la comorbilidad, así como el impacto económico que presentan los sujetos en tratamiento con BT en la EPOC, en una población atendida por equipos de atención primaria (AP) y especializada españoles, en situación de práctica clínica habitual.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y multicéntrico, a partir de los registros médicos de pacientes adultos seguidos en régimen ambulatorio y hospitalario. La población de estudio estuvo formada por pacientes con diagnóstico de EPOC^{1-3,10} en 4 centros reformados de AP (Apenins-Montigalá, Morera-Pomar, Montgat-Tiana y Nova-Lloreda) gestionados por Badalona Serveis Assistencials S.A., durante el año 2004. La organización tiene asignada en su zona de influencia a una población urbana de unos 82.300 habitantes, de los que un 15,1% es mayor de 64 años. La población asignada es en su mayoría urbana, de nivel socioeconómico medio-bajo, con predominio industrial. El tipo de organización es de carácter reformado, con titularidad pública y provisión de servicios privada (concertados con el CatSalut), siguiendo un modelo empresarial. Además, la empresa cuenta con dotación de personal, política de formación, modelo organizativo y cartera de



servicios similares a los de la mayoría de los centros de AP de Cataluña, con un modelo de gestión descentralizada y servicios estructurales únicos. Al mismo tiempo, se obtuvo información de los recursos consumidos en los 2 centros de referencia hospitalarios: Hospital Municipal de Badalona y Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (atención especializada).

La EPOC se definió como un proceso caracterizado por la presencia de limitación al flujo aéreo, generalmente progresiva y poco reversible, asociada con una anormal respuesta inflamatoria de los pulmones a partículas perjudiciales, casi siempre procedentes del humo del tabaco¹. Para la confirmación del diagnóstico fue necesario disponer del registro normalizado de la espirometría que mostrara la presencia de un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) posterior a la broncodilatación menor del 80% de su valor teórico, junto con una relación FEV₁/capacidad vital forzada (FVC) inferior al 70%. Se incluyó en el estudio a todos los sujetos adscritos y atendidos durante 2004 que reunían las siguientes características: a) edad superior a 40 años; b) ambos sexos; c) en tratamiento farmacológico con BT durante todo el período de estudio; d) estar en el programa de prescripciones crónicas de los centros, y e) acudir con regularidad a las citas programadas para el seguimiento de su enfermedad. Mediante estos criterios se pretendió evitar a los pacientes incluidos muy recientemente, en los cuales no se ha alcanzado una estabilidad clínica suficiente, ya que el desfase temporal entre la prescripción, la dispensación y la toma del medicamento podría dar lugar a una interpretación inadecuada. El grupo de referencia se formó con el resto de los sujetos registrados en la base de datos sin uso de BT. Se excluyó a los sujetos con la enfermedad que fueron trasladados a otros centros de AP, los fallecidos, los que no acudieron regularmente a las visitas de control, los desplazados o fuera de zona y los que sólo fueron visitados en la atención especializada.

Se obtuvieron las variables universales edad (continua) y sexo, el índice de masa corporal (IMC), el estado laboral (pensionistas), la gravedad de la EPOC (en función de los porcentajes del valor de referencia de FEV₁ [variable cuantitativa y dicotómica: leve-moderada, 40-80%; grave < 40%]), la oxigenoterapia domiciliar, así como los antecedentes personales según la Clasificación Internacional de la Atención Primaria (CIAP-2)²⁴ de hipertensión arterial (K86), dislipidemia (T93), diabetes mellitus (T90: todos los tipos), tabaquismo (P17), alcoholismo (P15), obesidad (T82), cardiopatía isquémica (K74: isquemia cardíaca con angina, K75: infarto agudo de miocardio, K76: isquemia coronaria), enfermedad cerebrovascular (K90, K91: isquemia cerebral transitoria) y otras comorbilidades descritas en la tabla 1. Se cuantificó el número de diagnósticos de salud atendidos por cada paciente/año. La dispensación farmacológica fue obtenida a partir de las recetas retiradas de la oficina de farmacia, según el aplica-

TABLA 1

Variables estudiadas	Sin uso de BT n = 771 (85,7%)	Con uso de BT n = 129 (14,3%)	Total de la serie n = 900 (100,0%)	p
Generales				
Edad media (años)	70,5 ± 9,9	69,7 ± 9,4	70,4 ± 9,8	NS
Sexo (varón)	84,0	93,0	85,3	0,008
Situación laboral (pensionista de la SS)	86,9	91,5	87,6	NS
Comorbilidades asociadas				
Hipertensión arterial	43,2	49,6	44,1	NS
Diabetes mellitus	22,4	30,2	23,6	0,033
Dislipidemias	31,8	32,6	31,9	NS
Fumador activo	23,2	19,4	22,7	NS
Alcoholismo	5,3	7,8	5,7	NS
Cardiopatía isquémica	14,7	17,8	15,1	NS
Enfermedad cerebrovascular	5,2	4,7	5,1	NS
Evento cardiovascular	18,7	20,9	19,0	NS
Insuficiencia cardíaca, hepática o renal	14,7	20,9	15,6	NS
Neuropatías	0,6	0,0	0,6	NS
Demencias	1,6	0,0	1,3	NS
Psicopatías	0,4	1,6	0,6	NS
Depresión	11,3	11,6	11,3	NS
Neoplasias malignas	8,7	10,9	9,0	NS
Comorbilidades/paciente/año	1,8 ± 1,3	2,1 ± 1,4	1,9 ± 1,3	NS

BT: bromuro de tiotropio; NS: no significativo; SS: seguridad social. Valores expresados en porcentaje o media ± desviación típica.

tivo de seguimiento de la prescripción farmacéutica (SPF) del CatSalut y se seleccionaron los grupos terapéuticos siguientes, obtenidos de la clasificación ATC²⁵: glucocorticoides solos (R01A2), broncodilatadores/antiasmáticos inhalados (R03A1), otros broncodilatadores/antiasmáticos inhalados (R03A2), expectorantes/mucolíticos (R05C2), antitusígenos solos (R05D1) y antihistamínicos sistémicos (R06A). Además, se obtuvo el uso específico de principios activos de broncodilatadores/antiasmáticos inhalados: anticolinérgicos (bromuro de ipratropio), agonistas β₂ de acción rápida (salbutamol, terbutalina), agonistas β₂ de acción prolongada (salmeterol, formoterol), glucocorticoides (budesonida, fluticasona) y el promedio de principios activos inhalados/paciente/año, todos ellos medidos en dosis diarias definidas (DDD)²⁵.

Se consideraron como costes directos los relacionados con las solicitudes diagnósticas, terapéuticas o derivaciones efectuadas por los profesionales. Se obtuvo un coste medio por visita/realizada a partir de la contabilidad analítica de los centros de AP y se efectuó un reparto directo final por paciente, incluyendo las urgencias (tarifa adaptada), consultas externas de neumología (tarifa) y las hospitalizaciones de cada centro (tarifa por alta) realizadas. El diseño del sistema de costes se definió teniendo en cuenta las características de las organizaciones y el grado de desarrollo de los sistemas de información disponibles. La unidad de producto asistencial que sirvió de base al cálculo final fue el coste/paciente atendido durante el período de estudio. Según su dependencia con el volumen de actividad desarrollada en AP se consideraron los costes fijos/semifijos (con criterio de imputación) y los costes variables. Se consideraron como costes fijos/semifijos (estructura) los relativos a personal (sueldos y salarios), bienes de consumo y un conjunto de gastos pertenecientes a los servicios externos, de acuerdo con el

**TABLA
2**

Distribución de las variables estudiadas	Sin uso de BT n = 771 (85,7%)	Con uso de BT n = 129 (14,3%)	Total de la serie n = 900 (100,0%)	p
Gravedad de la EPOC (FEV ₁ < 40%)	26,4	41,3	29,7	0,001
Valores numéricos del FEV ₁	59,7 ± 15,5	53,0 ± 15,8	58,2 ± 15,8	0,000
Índice de masa corporal	29,2 ± 5,1	29,6 ± 4,6	29,3 ± 5,0	NS
Oxigenoterapia a domicilio	7,0	5,4	6,8	NS

BT: bromuro de tiotropio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado al primer segundo; NS: no significativo.

Valores expresados en porcentaje o media ± desviación típica.

Plan General Contable para los Centros de Asistencia Sanitaria; y variables, los relacionados con las solicitudes diagnósticas, terapéuticas o derivaciones efectuadas por los profesionales del centro. Los diferentes conceptos de estudio y su valoración económica fueron los siguientes: a) pruebas complementarias: laboratorio (gasto medio por petición), radiología convencional (tarifa por cada prueba solicitada), pruebas de soporte (tarifa por cada prueba solicitada), e interconsultas o derivaciones efectuadas a los especialistas de referencia o a los centros hospitalarios de carácter ordinario o urgentes (tarifa adaptada por derivación), prescripciones (recetas médicas agudas, crónicas o a demanda; precio de venta al público por envase). Las tarifas utilizadas, incluidas las de la atención especializada, procedieron de los precios actualizados establecidos por el CatSalut (fuente: Orden de la Generalitat de Catalunya de 22 de diciembre de 1995. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya)^{26,27}. El coste/paciente/año final se obtuvo mediante el sumatorio de los costes semifijos y variables.

Como paso previo al análisis, y en particular a la fuente de información perteneciente a las historias clínicas, se revisaron cuidadosamente los datos, observando sus distribuciones de frecuencia y buscando posibles errores de registro o de codificación. La calidad de los datos se considero adecuada y se obtuvieron de forma informatizada, respetándose la confidencialidad de los registros marcada por la ley. Se efectuó un análisis estadístico descriptivo-univariable

con valores de media ± desviación típica e intervalos de confianza (IC) del 95%; se comprobó la normalidad de la distribución. En el análisis bivariante se utilizaron las pruebas de la t de Student (ANOVA), χ^2 y correlación de Pearson o de Spearman. Se efectuó un análisis de regresión logística para las variables categóricas dicotómicas (ajustado por edad y sexo) con procedimiento paso a paso hacia delante para la corrección del modelo (estadístico de Wald), tomando como variable dependiente el uso de BT, que resultaron significativas en el análisis bivariante. La comparación del coste total ajustado en los 2 grupos (sin uso de BT: referencia; con uso de BT) se realizó mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA), con el sexo, la edad, el centro y el número de comorbilidades como covariables (estimación de medias marginales; ajuste de Bonferroni). Se utilizó el programa SPSSWIN versión 12, y se estableció una significación estadística para valores de $p < 0,05$.

**TABLA
3**

Utilización de recursos unitarios (promedio/año) en atención primaria y especializada según el consumo de bromuro de tiotropio

Utilización de recursos unitarios/año	Sin uso de BT n = 771 (85,7%)	Con uso de BT n = 129 (14,3%)	Total de la serie n = 900 (100,0%)	p
Utilización de recursos en atención primaria				
Visitas totales por paciente/año	17,3 ± 11,9	15,1 ± 9,4	17,0 ± 11,6	0,044
Visitas por EPOC	1,6 ± 2,7	1,3 ± 2,1	1,6 ± 2,6	NS
Solicitudes de laboratorio	1,0 ± 1,3	0,9 ± 1,0	1,0 ± 1,3	NS
Pruebas de radiología	0,6 ± 1,0	0,7 ± 1,3	0,6 ± 1,1	NS
Interconsultas efectuadas a especialistas de referencia	1,1 ± 1,3	1,2 ± 1,4	1,1 ± 1,3	NS
Pruebas complementarias	0,4 ± 1,1	0,4 ± 0,8	0,4 ± 1,1	NS
Total DDD en prescripción farmacéutica	6.187,6 ± 12.471,3	5.928,4 ± 9.626,1	6.150,5 ± 12.100,1	NS
Uso de broncodilatadores/antiasmáticos inhalados				
Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio)	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,6	NS
Agonistas β_2 , acción rápida (salbutamol, terbutalina)	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,3	NS
Agonistas β_2 , acción prolongada (salmeterol, formoterol)	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,6	NS
Glucocorticoides (budesonida, fluticasona)	0,5 ± 0,5	0,7 ± 0,5	0,6 ± 0,6	NS
Promedio de principios activos inhalados/paciente/año	2,1 ± 1,0	2,8 ± 1,0	2,2 ± 1,1	NS
Utilización de recursos en atención especializada				
Promedio de estancias en hospital comarcal	0,6 ± 3,5	0,4 ± 2,5	0,6 ± 3,4	NS
Promedio de estancias en hospital de referencia	0,7 ± 5,7	3,0 ± 10,0	1,0 ± 6,6	0,000
Promedio de visitas en neumología	4,1 ± 5,0	5,0 ± 6,7	4,2 ± 5,3	NS
Promedio de urgencias	0,1 ± 0,6	0,2 ± 0,5	0,1 ± 0,6	NS

BT: bromuro de tiotropio; DDD: dosis diaria definida; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: no significativo.

Valores expresados como media ± desviación típica.

Tomada de Guidelines for ATC classification²⁵.

TABLA 4

Distribución del promedio de costes anuales (en euros) asociados a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la utilización de bromuro de tiotropio

Distribución del coste unitario/año (euros)	Sin uso de BT n = 771 (85,7%)	Con uso de BT n = 129 (14,3%)	Total de la serie n = 900 (100,0%)	p*	EE
Coste en visitas, pruebas y derivaciones	374,00 ± 249,81	354,57 ± 230,51	371,21 ± 247,10	NS	16,5
Visitas totales por paciente	259,63 ± 178,35	226,27 ± 141,60	254,85 ± 173,89	0,034	1,2
Solicitudes de laboratorio	10,34 ± 13,49	9,30 ± 10,32	10,19 ± 13,08	NS	2,1
Pruebas de radiología	11,52 ± 20,92	13,95 ± 25,45	11,87 ± 21,63	NS	2,6
Derivaciones a especialistas de referencia	87,78 ± 106,94	99,84 ± 112,71	89,51 ± 105,92	NS	10,2
Pruebas complementarias	5,14 ± 13,18	5,30 ± 9,36	5,16 ± 12,70	NS	1,2
Coste en prescripción farmacéutica por grupo terapéutico	1.445,10 ± 1.891,56	1.482,03 ± 1.837,98	1.450,41 ± 1.883,02	NS	0,1
Glucocorticoides solos (R01A2)	4,69 ± 27,04	2,23 ± 14,34	4,34 ± 25,62	NS	2,4
Broncodilatadores/antiasmáticos inhalados (R03A1)	1.413,03 ± 1.876,54	1.465,27 ± 1.836,38	1.420,51 ± 1.869,92	NS	178,4
Otros broncodilatadores/antiasmáticos inhalados (R03A2)	14,95 ± 77,67	7,66 ± 21,82	13,90 ± 72,40	NS	6,9
Expectorantes/mucolíticos (R05C2)	6,33 ± 5,55	2,82 ± 18,54	5,83 ± 17,33	NS	1,6
Antitusígenos solos (R05D1)	1,61 ± 4,69	1,95 ± 5,62	1,66 ± 4,83	NS	0,6
Antihistamínicos sistémicos (R06A)	4,80 ± 27,11	2,64 ± 10,45	4,49 ± 25,41	NS	2,4
Coste de la hospitalización	731,36 ± 1.648,84	1.305,10 ± 1.481,84	813,59 ± 1.625,75	0,001	122,7
Coste de consultas externas	103,60 ± 152,75	166,25 ± 580,03	112,59 ± 261,57	0,012	24,8
Coste de urgencias	49,02 ± 113,25	51,31 ± 103,49	49,35 ± 111,85	NS	10,6
Coste por ámbitos asistenciales y total					
Coste en atención ambulatoria (incluye coste farmacéutico)	1.819,10 ± 1.917,99	1.836,60 ± 1.820,88	1.821,62 ± 1.907,43	NS	145,6
Coste en atención especializada	883,99 ± 1.775,81	1.522,67 ± 1.726,95	975,54 ± 1.769,16	NS	168,4
Promedio de coste unitario bruto (EPOC)					
Coste total, euros	2.703,09 ± 3.113,75	3.359,27 ± 3.423,25	2.797,16 ± 3.166,30	0,030	–
Promedio de coste unitario ajustado (EPOC)*					
Coste total (EE), euros	2.786,86 (88,53)	2.831,23 (217,32)	–	NS	34,99

BT: bromuro de tiotropio; EE: error estándar (entre medias marginales estimadas); EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: no significativo.

*En el análisis multivariable de la covarianza contrasta el efecto simple del BT en cada combinación de niveles del resto de los efectos mostrados. Los contrastes se basan en las comparaciones por pares, linealmente independientes, entre las medias marginales estimadas; método de ajuste por comparaciones múltiples de Bonferroni. I-J: diferencia entre medias.

Valores expresados como media ± desviación típica (en euros).

Resultados

De un total de 900 sujetos con EPOC incluidos en el estudio, el 14,3% (n = 129) siguió tratamiento habitual durante un año con BT (IC del 95%, 12,0-16,6%). En la tabla 1 se describe la muestra de pacientes con EPOC de forma global y atendiendo al uso de BT. Del total de antecedentes/comorbilidades asociadas, únicamente la diabetes mellitus mostró diferencias significativas en el grupo de sujetos que emplearon BT de forma regular. Cabe destacar la presencia de los 3 principales factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemias y diabetes mellitus) y de un 22,7% de pacientes fumadores activos. En la tabla 2 se detalla la severidad de los pacientes con EPOC. En la tabla 3 se expone la utilización de recursos unitarios/año en AP y la atención especializada, incluido un apartado específico para el consumo de fármacos broncodilatadores/antiasmáticos inhalados (grupo ATC: R03A).

La distribución porcentual de los costes generales de la EPOC en la serie estudiada fue del 51,9% en prescripción farmacéutica, del 29,1% en ingresos hospitalarios y del 19,1% en atención ambulatoria. En la tabla 4 se muestra la

TABLA 5

Variables finales del modelo	Wald	OR	IC del 95%	p
Edad (años)	0,235	1,0	1,0-1,0	NS
Sexo masculino	3,737	2,1	1,0-4,3	NS
Presencia de diabetes mellitus	4,515	1,6	1,0-2,5	0,034
Gravedad de la EPOC (FEV ₁ < 40%)	8,380	1,8	1,2-2,8	0,004
Constante	4,968	0,1		0,026

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado al primer segundo; IC: intervalo de confianza del 95%; NS: no significativo; OR: odds ratio.

Valores expresados en porcentaje o media ± desviación típica.

cuantificación de los costes anuales. El coste total en atención primaria se relaciona con el número de visitas (rho de Spearman [rs] = 0,900; p = 0,000), el coste farmacéutico (rs = 0,958; p = 0,000) y la utilización de fármacos inhaladores en DDD (rs = 0,891; p = 0,000). El coste unitario total de la EPOC tuvo una correlación negativa con el FEV₁ (rs = -0,452; p = 0,030), y el FEV₁ no se asoció con la edad (rs = -0,006), el IMC (rs = -0,111) o el coste total (rs = -0,090) (NS), respectivamente. En la tabla 5 (análisis multivariable de regresión logística) se distribuyen los factores asociados

TABLA 6
Comparabilidad de algunas características generales de la serie estudiada por cada centro

Características	ABS-1 n = 219 24,3%	ABS-2 n = 217 24,1%	ABS-3 n = 138 15,3%	ABS-4 n = 326 36,2%	Total serie n = 900 100,0%	p
Uso de BT en la EPOC	16,9	14,3	15,2	12,3	14,3	NS
Edad media (años)	69,8 ± 9,3	70,1 ± 9,1	70,6 ± 9,9	71,4 ± 9,8	70,4 ± 9,8	NS
Sexo (varón)	88,1	86,6	81,2	84,4	85,3	NS
Presencia de diabetes mellitus	22,4	23,0	23,9	24,5	23,6	NS
Valores numéricos del FEV ₁	60,8 ± 15,0	55,4 ± 15,7	55,3 ± 16,1	61,1 ± 15,3	58,2 ± 15,8	0,000
Gravedad de la EPOC (FEV ₁ < 40%)	21,5	42,5	32,5	25,1	29,7	0,000

ABS: área básica de salud/equipo de atención primaria; BT: bromuro de tiotropio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado al primer segundo; NS: no significativo.
Valores expresados en porcentaje o media ± desviación típica.

con la utilización de BT, corregidos por edad-sexo, que fueron la presencia de diabetes mellitus (*odds ratio* [OR] = 1,6; IC del 95%, 1,0-2,5; p = 0,034) y la gravedad/severidad de los pacientes (OR = 1,8; IC del 95%, 1,2-2,8; p = 0,004). En la tabla 6 se detallan algunas variables generales de la serie por cada uno de los equipos de atención primaria estudiados (comparabilidad de los centros).

Discusión

La organización de la AP de nuestro país, a través de la asignación poblacional de base territorial y la creciente informatización de sus centros, ofrece un marco idóneo para realizar estudios de alcance poblacional en situación de práctica clínica habitual. En este aspecto, sin una adecuada estandarización de las metodologías en cuanto a las características de los pacientes, así como en el número y la medida de las variables observadas, los resultados obtenidos deben interpretarse con prudencia y dentro del escenario de la política sanitaria, de proveedor de servicios y de gestión clínica que le son propios. No obstante, estos imponderables no invalidan el conocimiento actual, donde debería haber una similitud en los estilos de práctica clínica, modelo organizativo y protocolarización de las actuaciones, que repercutan en una disminución de la variabilidad en las actuaciones²⁸. Nuestro estudio pretende dar una visión de conjunto en la utilización de recursos entre la AP y la atención especializada de los pacientes con EPOC, pero desde una visión de riesgo poblacional o base ambulatoria (puerta de entrada al sistema sanitario), aunque somos conscientes de que aún nos queda un largo recorrido para mejorar la coordinación de los diferentes ámbitos asistenciales, y entre proveedores sanitarios (incertidumbre de las actuaciones médicas, en especial en la prescripción farmacológica).

La elevada prevalencia del tabaquismo en España, junto con la incorporación al hábito de las mujeres jóvenes, hace prever un aumento en el número de sujetos afectados en un futuro^{8,12,14,20}. Ante este escenario, afortunadamente, el interés sobre la EPOC también está incrementándose, y

decisiones como el programa GOLD² (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), promovido por la OMS y los National Institutes of Health de Estados Unidos, pretenden aportar normativas de aplicación para afrontar esta problemática¹¹. En este aspecto, los objetivos clave para el correcto control de la EPOC se fundamentaron en la prevención de la progresión de la enfermedad, la mejora de la tolerancia al ejercicio físico, la preven-

ción y el tratamiento de las complicaciones y las exacerbaciones, la reducción de la mortalidad y la mejora de la calidad de vida de los pacientes^{10,13,20,21}. Además, el infradiagnóstico de la EPOC pasa por establecer un diagnóstico temprano de la enfermedad en colectivos de riesgo en el ámbito de la AP²⁹. En el estudio hemos observado un elevado porcentaje de sujetos fumadores activos (22,7%) y otros con diagnóstico de bronquitis crónica, sin constatación (criterios de inclusión: seguimiento habitual, realización de espirometría, valoración neumológica, etc.) de enfermedad, que nos reafirma el comentario efectuado anteriormente.

Lo conocido sobre el tema

- El bromuro de tiotropio es un fármaco anticolinérgico broncodilatador, indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC, de administración única diaria, en pacientes mayores de 18 años.
- Los costes económicos de la EPOC son elevados, y continuarán aumentando debido al envejecimiento de la población y al elevado consumo de tabaco en todo el mundo.

Qué aporta este estudio

- Medir el consumo de bromuro de tiotropio en situación de práctica clínica habitual, desde una visión de base ambulatoria.
- El bromuro de tiotropio se asocia como tratamiento complementario al habitual y con la severidad de la enfermedad.
- Los costes de la EPOC ocasionan un elevado consumo de recursos, pero el uso de bromuro de tiotropio no conlleva un mayor coste total ajustado de la enfermedad.

Además, a pesar de que por el tipo de estudio una parte de estos aspectos podría deberse al tipo de registro efectuado, es indudable que desde la atención primaria se podría mejorar el poder resolutivo de este tipo de pacientes e incidir mejor en la prevención y los criterios diagnósticos.

Actualmente, el BT es un medicamento broncodilatador de administración única diaria, indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC en pacientes mayores de 18 años², caracterizado por mostrar una mejor eficacia en términos de acción prolongada, ausencia de taquifilaxia, reducción de volúmenes pulmonares estáticos, mejora de la disnea, tolerancia al ejercicio, calidad de vida, prevención de exacerbaciones y elevado perfil de seguridad, además de ostentar un similar perfil de efectos adversos y mejor pauta posológica, en comparación con otros fármacos anticolinérgicos^{20,30-33}. A modo de ejemplo, numerosos estudios han comprobado su eficacia, comparado tanto con placebo como con ipratropio³⁴, salmeterol³⁵, en la asociación de fluticasona y salmeterol sobre ambos por separado³⁶, sobre budesonida y formoterol sobre la budesonida aislada³⁷, salmeterol y bromuro de tiotropio respecto a ambos por separado³⁸, y han observado que es una alternativa con una buena relación coste-efectividad³⁹. El presente estudio, realizado desde una perspectiva evidentemente clínica y sin condiciones idílicas (diseños experimentales), no parece responder al planteamiento inicial, ya que en general el BT se usa en pacientes más complejos y como un tratamiento complementario o sobreañadido al actual; por ello, parece que su probado efecto broncodilatador en la EPOC moderada se está desplazando en sujetos de más gravedad (OR = 1,8).

Es conocido que la EPOC es una enfermedad crónica que supone una elevada carga para los pacientes, tanto en términos de recursos sanitarios como para la sociedad en general, ya que este coste indirecto incluye la discapacidad, el absentismo laboral y la disminución de la productividad, a pesar de que el valor económico de la asistencia prestada por los familiares no se reconoce con exactitud^{29,30,33}. Los costes económicos de la EPOC son elevados y continuarán aumentando debido al envejecimiento de la población y al elevado consumo de tabaco en todo el mundo (directrices GOLD)². En España, al igual que en otros países, diversos trabajos han intentado cuantificar los costes directos e indirectos de la EPOC, el coste unitario/paciente se ha estimado en 1.752 euros/año, con una distribución aproximada del 40% con el ingreso hospitalario^{14,15,16}. Nuestros resultados muestran un porcentaje ligeramente superior al descrito en la bibliografía en el gasto farmacéutico (51,9%) y en el coste bruto total (2.797,16 euros). Estas diferencias pueden atribuirse a la temporalidad de las comparaciones pero, en especial, a la metodología de costes empleada, donde no hemos considerado la estancia como un producto intermedio del coste, sino el alta convencional a precio por tarifa. A pesar de que este procedimiento puede ser criticable, lo cierto es que la mayor parte de los costes hospitalarios se concentra

en los primeros días de estancia, por lo que cada vez tendrán más cabida en este tipo de estudios económicos las alternativas a la hospitalización y la eficiencia en la utilización de los recursos hospitalarios, con sus adecuadas medidas de imputación de costes; además, la compra de servicios efectuada desde la administración ya incorpora esta contabilización. El del coste unitario/año ajustado (ANCOVA) en los pacientes que consumen BT fue de 2.831,23 euros (error estándar [EE] = 217,32). A pesar de que el coste bruto en este grupo de pacientes fue superior, en la corrección efectuada no se observaron diferencias; este efecto puede ser debido al ajuste efectuado por la presencia de comorbilidades en estos pacientes. En los estudios revisados no se aplicó este tipo de ajuste, que debería ser más utilizado para efectuar comparaciones. Nuestros resultados son consistentes con las pruebas científicas disponibles, ya que el coste de la EPOC aumenta en función de la gravedad y al considerar que la cronicidad supone un elevado consumo de recursos. Una reflexión que cabe tener en cuenta en los estudios de costes es que pretenden especificar la magnitud del problema, justificar la distribución de recursos y diseñar una estrategia de evaluación de programas de salud; sin embargo, gastar mucho o poco para atender a los pacientes no nos informa sobre el uso apropiado de los recursos. El coste de las prácticas inadecuadas, aunque desde un punto de vista individual pueda considerarse poco relevante, desde un punto de vista global, dada la prevalencia de la enfermedad, puede considerarse de un impacto elevado. En este aspecto, las medidas dirigidas al abandono del tabaco, el diagnóstico precoz y la reducción de estancias hospitalarias pueden facilitar un uso eficiente de los recursos sanitarios^{12-14,40}.

Cabe destacar en los resultados una elevada presencia de los tres principales factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemias y diabetes mellitus); la utilización de BT se asoció con la diabetes (OR = 1,6). Diversos estudios demuestran que la EPOC es un factor de riesgo ante la presencia de un evento cardiovascular, incluso hay pruebas científicas de que leves reducciones del flujo respiratorio se asocian con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares y muertes súbitas cardíacas, con independencia de otros factores de riesgo⁴¹. De confirmarse esta hipótesis, no sería sólo un avance en el conocimiento de la enfermedad, sino que se podrían iniciar nuevas estrategias terapéuticas que, actuando sobre diversos mediadores inflamatorios (fibrinógeno y proteína C reactiva), podrían modificar el riesgo de desarrollar complicaciones o reducir su mortalidad⁴².

Algunas limitaciones obligan a ser cautelosos en la generalización de los resultados; entre ellas destaca el propio diseño retrospectivo del estudio, la posible variabilidad existente entre los diferentes profesionales participantes, la medida de algunas variables de coste y la coordinación de ámbitos asistenciales sobre la base del *continuum* asistencial, que puede dificultar actuaciones con una mejor relación coste-efi-

ciencia. Dado el elevado coste del tratamiento, se hace necesario disponer de estudios de coste-efectividad para determinar el lugar del BT en el tratamiento de la EPOC^{14,39}. El éxito de la atención a los pacientes con enfermedades crónicas, como la EPOC, debería basarse en intervenciones de equipos pluridisciplinarios (neumólogos, diplomados de enfermería, fisioterapeutas, trabajadores sociales, equipos de AP, equipos de soporte, atención hospitalaria domiciliaria, etc.) que promuevan intervenciones efectivas en las que los pacientes estén altamente comprometidos en su autocuidado y que impliquen a profesionales para garantizar el acceso de la información. En conclusión, el BT se asocia, como tratamiento complementario al habitual, con la presencia de diabetes mellitus y con la severidad de la enfermedad. Los costes de la EPOC ocasionan un elevado consumo de recursos y la utilización de BT no conlleva un mayor coste ajustado de la enfermedad.

Agradecimientos

A los diferentes profesionales de las organizaciones, ya que sin su constante trabajo en el día a día no hubiera sido posible la realización del estudio. A J. Rejas, M. García, A. Ribas y J.L. Rodríguez por sus comentarios metodológicos y su constante apoyo en la confección del manuscrito.

Bibliografía

- Celli BR, MacNee BR. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
- Murray CJ, López AD. Alternative projection of mortality by cause 1999-2020: Global Burden of Disease study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- Sánchez-Agudo L, Calatrava JM, Carreras C. Estudio prospectivo de síntomas relacionados con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre la población general. Resultados preliminares. *Arch Bronconeumol*. 1992;28:15.
- Brotons B, Pérez JA, Sánchez-Toril F, Soriano S, Hernández J, Belenguer JL. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del asma. Estudio transversal. *Arch Bronconeumol*. 1994;30:149-52.
- Marco L, Martín JC, Corres M, Luque R, Zubillaga G. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la población general. Estudio epidemiológico realizado en Guipúzcoa. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:23-7.
- Jaén A, Ferrer A, Ormazá I, Rué M, Domingo CH, Marín A. Prevalencia de bronquitis crónica, asma y obstrucción al flujo aéreo en una zona urbano-industrial de Cataluña. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:122-8.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159-66.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez C, Villasante C, Masa JF. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study. *Chest*. 2000;118:981-9.
- Miravittles M, Fernández I, Guerrero T, Murio C. Desarrollo y resultados de un programa de cribado de la EPOC en Atención Primaria. El proyecto PADOC. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:500-5.
- Dal Negro R, Berto P, Tognella S, Quarení L. Global Outcomes in Lung Disease Study Group. Cost-of-illness of lung disease in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD Study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2002;57:1-9.
- Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
- Grupo de Trabajo-Conferencia de Consenso sobre EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:5-6.
- Escarrabill J. Costes sanitarios de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol*. 2003;39:435-6.
- Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:72-9.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest*. 2003;123:784-91.
- Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jonson E, Lundbäck B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest*. 2002;122:1994-2002.
- Murtagh E, O'Neill C, McAllister D, Kee F, Macmahon J, Heaney LG. A cross-sectional comparison of direct medical care costs among COPD and asthma patients living in the community in Northern Ireland. *Treat Respir Med*. 2006;5:495-501.
- Verdaguer Munujos A, Peiró S, Librero J. Variabilidad en la utilización de recursos hospitalarios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:442-8.
- Anzueto A. Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions. *Am J Med*. 2006;119:46-53.
- Jaén-Díaz JI, De Castro Mesa C, Cordero García B, Gontán García-Salamanca MJ, Callejas Pérez S, López de Castro F. Efectividad del tratamiento con bromuro de tiotropio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:1-3.
- Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19:209-16.
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58:399-404.
- Lamberts H, Wood M. Clasificación internacional de la atención primaria CIAP-2. Clasificación de razones de consulta. Barcelona: Masson/SG; 1990.
- Guidelines for ATC classification. Oslo: Nordic Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 1991.
- Orden de la Generalitat de Catalunya de 22 de diciembre de 1995. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. 1995; 2148:9689-90.
- García Cardona F, Molins Pérez G, Farré Pradell J. La contabilidad de costes en atención primaria y cartera de servicios. *Aten Primaria*. 1995;16:141-5.
- Sackett D, Rosenberg W, Gray J, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71-2.
- Miravittles M, De la Roza C, Naberan K, Lamban M, Gobartt E, Martín A, et al. Problemas con el diagnóstico de la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:3-8.

30. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61:854-62.
31. D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Kavookjian J. An appraisal of pharmacoeconomic evidence of maintenance therapy for COPD. *Chest*. 2006;129:1693-708.
32. Adams SG, Anzueto A, Briggs DD Jr, Menjoge SS, Kesten S. Tiotropium in COPD patients not previously receiving maintenance respiratory medications. *Respir Med*. 2006;100:1495-503.
33. Miravittles M. La calidad de vida en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: criterios de cuantificación y repercusiones terapéuticas. *Rev Clin Esp*. 2005;205:439-42.
34. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, Zuwallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19:217-24.
35. Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, et al. A 6-month placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002;122:47-55.
36. Calverley P, Pawels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:449-56.
37. Szafranski W, Cukier A, Ramírez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:74-81.
38. Balóira-Villar A, Vilarinho-Pombo C. Eficacia broncodilatadora de la asociación de salmeterol y tiotropio en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005;41:130-4.
39. García-Ruiz AJ, Leiva-Fernández F, Martos-Crespo F. Análisis del coste-eficacia del tiotropio frente al ipratropio y salmeterol. *Arch Bronconeumol* 2005;41:242-8.
40. Izquierdo JL, De Miguel J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of COPD*. 2004;1:215-23.
41. Izquierdo-Alonso JL, Arroyo-Espiguero R. EPOC y riesgo cardiovascular. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:410-2.
42. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005;83:8-13.