

COSTO-EFECTIVIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Sáenz César B., Sivori Martín.

Unidad de Neumotisiología. Hospital Gral. de Agudos "Dr. J M Ramos Mejía". Buenos Aires.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, como fuera comentado en un reciente artículo de los mismos autores, debe ser considerada un serio problema para la Salud Pública de nuestro país y el mundo.

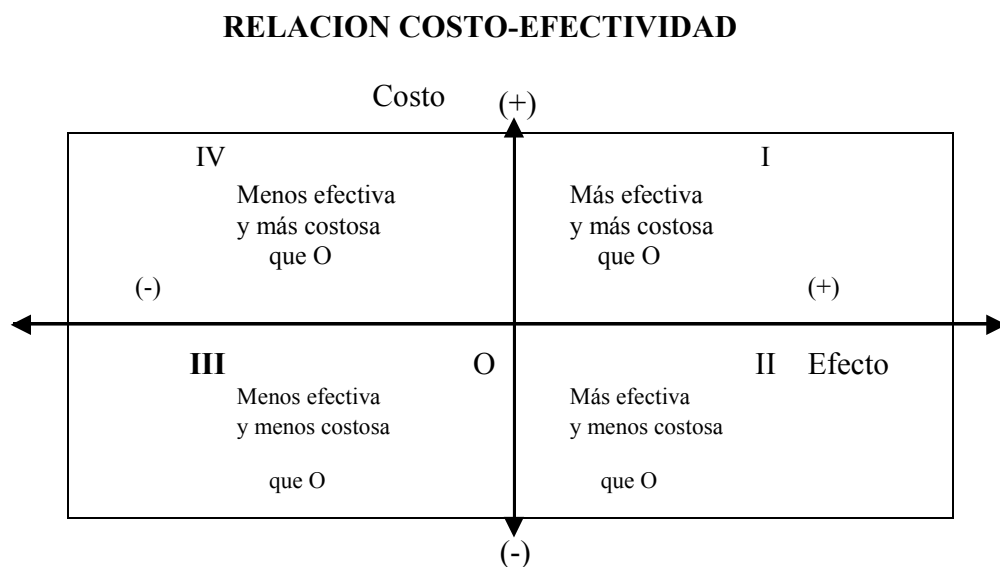
La *prevalencia* de la EPOC en la Argentina, según estadísticas de países con el mismo perfil de consumo de tabaco, sería de 5 al 8% de la población. Es la cuarta causa de muerte en Estados Unidos proyectándose para el año 2020 la segunda. En nuestro país, demuestra un crecimiento de 112% con respecto a 1980, llegando en 1998 a casi 27 muertes por 100.000 habitantes, esto es casi 5000 muertes anuales ¹⁻². Con respecto a la *morbilidad*, la EPOC es la *quinta causa de internación hospitalaria* en la Argentina en mayores de 60 años ³. Se realizó una búsqueda en la Dirección de Estadísticas de Salud de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires entre 1992 y 1998, observándose un aumento de la incidencia de las enfermedades respiratorias de 3.5 a 5% del total de egresos. Sin embargo, las enfermedades obstructivas que en 1992 correspondieron al 26.2% (asma: 53.8% y EPOC: 46.1 %), disminuyeron en 1998 al 18.76% del total (la EPOC superó al asma con 44.8% en 1998). Si se extrapolan los datos a todo un año, se internaron en la Ciudad de Buenos Aires 776 pacientes con EPOC en 1998. En EEUU se ha incrementado entre 1978 y 1994 las internaciones hospitalarias de 259.000 a 500.000 por año. Entre 1992 y 1995 aumentó 25.4% y en el subgrupo de mayores de 65 años, 67.1%. También la EPOC es una enfermedad *incapacitante* que se incrementará desde el actual puesto 12° al 5° puesto entre las más discapacitantes.

Con respecto a los costos que la EPOC ocasiona, los hemos analizados en detalle en nuestra anterior revisión en esta Revista. Recordaremos aquí que los estudios para evaluar la atención de la salud, pueden ser parciales o completos según se realicen o no comparaciones de dos o más alternativas y se comparen tanto los costos como las consecuencias de las alternativas que se examinan. Esto es muy importante para comprender la gran diversidad de las evaluaciones publicadas. Si no se están comparando costos y consecuencias entre dos o más alternativas, estamos en presencia de una evaluación incompleta, por ej.: *descripción de resultados* (describe sólo consecuencias), *descripción de costos* (describe sólo costos), *evaluación de efectividad* o *eficacia* (examina sólo consecuencias), *análisis de costos* (analiza sólo costos) y *descripción de costo consecuencias*, en la cual se examina sólo una alternativa. Cuando, por un lado se comparan dos ó más alternativas y en cada una de ellas se analizan tanto los costos como las consecuencias estamos en presencia de una evaluación económica completa: *análisis de costo-minimización*, *costo-utilidad*, *costo-beneficio* y *costo-efectividad*. Estas últimas evaluaciones son las únicas que permiten dilucidar preguntas sobre eficiencia.

El análisis de *costo-efectividad*, en sentido general, incluye los otros tipos de análisis completos; evalúa los recursos consumidos y los resultados obtenidos con la acción en salud emprendida y demuestra el valor comparativo relativo de los mismos. Este concepto puede representarse mediante un diagrama con un eje vertical que representa el costo y otro horizontal que lo hace con el efecto logrado. Los cuadrantes así constituidos nos revelan las alternativas posibles (**Figura 1**). En forma clara, el cuadrante IV es desechable sin más y el cuadrante II el de elección: se denominan *dominantes* de la alternativa presente.

El objetivo de la presente revisión es actualizar a la fecha la costo efectividad de las diferentes intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en la EPOC.

Figura 1



Medidas terapéuticas

a) Cesación de tabaquismo

El 90 al 95% de la EPOC es secundaria al tabaquismo. El tabaquismo es la principal causa de muerte en Estados Unidos de Norteamérica ligado a enfermedad cardíaca, cáncer y EPOC. Un paciente que fuma tiene diez veces más riesgo de morir que un no-fumador, y, el humo del tabaco, constituye la sustancia exógena de mayor factor de riesgo de muerte, ligado al cáncer, enfermedad cardiovascular y EPOC. Así el impacto económico del tabaquismo sobre la sociedad, y el sistema de salud en particular es exorbitante. La prevalencia de tabaquismo es de 35 a 45% de la población general según diferentes estudios realizados en varias ciudades de nuestro país 4. Sin embargo sólo el 5% de los fumadores desarrollan enfermedad pulmonar significativa 5-6. La edad de comienzo del tabaquismo en nuestro país es de 14 años, y la edad de consumo regular es de 18 años, observándose una tendencia al aumento del consumo particularmente en los sectores de personas jóvenes y de escasos recursos.

Según cálculos de la Oficina de Asesoramiento Tecnológico de los EEUU el costo a 1994 de las muertes prematuras es de 68 mil millones de dólares: 21 mil millones por el costo de tratamiento de las enfermedades tabacodependientes; 7 mil millones por la pérdida de productividad y 40 mil millones por costos indirectos 7.

Las intervenciones en la cesación del tabaquismo tienen un alto impacto en la economía de la salud. En nuestro país como en el resto de los países occidentales la edad de comienzo es pediátrica (14 años y regularidad en el consumo a los 18 años). La incidencia de tabaquismo en nuestra población adolescente es de 20 a 30% según los estudios. De allí que las estrategias de prevención primaria deban ser hechas en el grupo escolar primario y secundario.

Lightwood y Glantz, estimaron que así la prevalencia de EPOC se reduzca un 1 % anual, 64.000 hospitalizaciones menos por ataques al corazón, y 34.000 menos por ACV resultarían. El ahorro estimado por sólo costos directos sería de 3.200 millones de dólares (no tiene en cuenta la reducción en las hospitalizaciones y el tratamiento de las enfermedades pulmonares y cáncer) 8.

Fischella y Franks en un interesante estudio del impacto de diferentes terapéuticas para dejar de fumar, estiman sus costos y el ahorro en comparación al tratamiento de una enfermedad típica relacionada al tabaquismo como es la hipertensión. El costo de un individuo fumador de 45 años

es de 4.600 dólares, y de uno de 65 años de 11.000 para ganar un año de buena calidad de vida contra 27.000 de un hipertenso (83% menos). El costo es un 20% superior en la mujer¹³. Si se tiene en cuenta los datos de Fischella, se reducirán los costos directos al sistema de salud en un 83% para la población adulta entre 45 a 65 años de todas las enfermedades tabaco-dependientes⁹. Tengs y col. en un meta-análisis de más de 500 intervenciones terapéuticas en medicina, revisó más de 310 estudios de costo-efectividad de dejar de fumar y 10 calcularon en 17.000 libras esterlinas (32.300 dólares) por años de vida salvado¹⁰.

Tsevat dice que un adulto de 35 años fumador vive 1.2 años más si baja al 50% su tabaquismo, y 2.3 años más si deja. Los beneficios son iguales o mayores a que bajara un 130% de peso si fuera obeso, redujera su colesterol de 240-299 a 200 mg% o controlara su hipertensión arterial leve¹¹.

Ostery col. encontraron que al dejar de fumar se incrementaba la expectativa de vida de 1.32-5.08 años para los hombres y 0.97-3.18 años para las mujeres¹².

Anthonisen y col. comunicaron en 1994, en el Lung Health Study sobre 5887 pacientes estudiados que el 22% de los pacientes suspendieron el tabaquismo luego de 5 años de seguimiento con parches y técnicas especiales de control de conducta versus 5% de abstinentes en el grupo de cuidados generales, lo que revela que intervenciones agresivas son exitosas pero los resultados absolutos son pobres¹³. Por lo tanto se deben aumentar los esfuerzos en la prevención. T. Petty y G. Weinmann revelan el interés que tiene el National Heart, Lung and Blood Institute Workshop en promover la prevención. La EPOC es una enfermedad muy costosa, prevenible y detectable¹⁴.

En nuestro país, no existen estudios publicados sobre los costos ambulatorios u hospitalarios de esta enfermedad. Nuestra comunicación anterior en esta Revista pretende iniciar los trabajos en este sentido que ayuden a la programación de políticas de salud costo-efectivas.

b) Farmacológicas

Jubran A. Y col. en 1993 estudiaron 600 pacientes con EPOC divididos en dos grupos: teofilina e ipratropium. Los costos para tratar los efectos adversos fueron superiores para teofilina. El costo total para teofilina fue de 121.4 dólares por paciente por mes versus 84.56 dólares por paciente por mes. El costo adicional de tratar con teofilina a 1 año fue de 366 dólares por paciente. Se observó un mayor número de meses libres de complicaciones con ipratropium versus teofilina¹⁵.

Rutten Van Molken M. y col. en 1995 comunicaron un estudio sobre 274 pacientes con asma y EPOC, con grado de obstrucción moderado a severo entre 18 y 60 años, randomizando en tres grupos: terbutalina más placebo, terbutalina más beclometasona y terbutalina más ipratropium. La mayoría de la población estudiada era asmática (menos del 25% EPOC). Fueron seguidos hasta 2.5 años. Se evaluaron como resultados clínicos la función pulmonar, hiperreactividad bronquial, días libre de enfermedad y restricción de la actividad diaria y como resultados económicos los costos para el sistema de salud. Se observó para el grupo terbutalina más beclometasona beneficios mayores a nivel clínico. El agregado de beclometasona llevó a un pequeño aumento de 201 dólares por paciente por año. En el análisis de costo-efectividad se observó un costo incremental de 200 dólares por cada 10% de aumento del FEV1 y 5 dólares por cada día libre de síntomas. La adición de ipratropium a terbutalina, en esta población, resultó más cara y con peores índices de días libres de síntomas y restricción a la actividad diaria¹⁶.

M. Friedman y col. en 1999 publicaron un estudio sobre 1027 pacientes con EPOC a 85 días de seguimiento, donde se comparó la eficacia en la respuesta espirométrica (FEV1) y en los costos del bromuro de ipratropium y salbutamol, solos o combinados. El costo total fue menor para ipratropium sólo (156 dólares por paciente) y combinado (197 dólares) versus salbutamol sólo (269 dólares). Se determinó un aumento de la costo-efectividad definido a la relación costo del tratamiento por cambio del área bajo la curva de FEV1 (0-4 hs). Se observó menor número de exacerbaciones (504 días) para ipratropium solo, 554 días para combinación versus 770 días para salbutamol solo, $p < 0.05$), menor consumo de antibióticos y corticoides¹⁷.

D. Hilleman y col. publicaron en el 2000 un estudio sobre 413 pacientes con EPOC. Observaron

un incremento en el costo según severidad (estadía 1:1.681 dólares, estadía 11:5.037 dólares, versus estadía 111: 10.812 dólares/año). La hospitalización es el costo más importante en cualquiera de los tres estadíos. Los menores costos de tratamiento fueron para ipratropium en el estadía I y la combinación con salbutamol para el estadía 11 y 111. Las razones del menor costo global de ipratropium solo o de la combinación fueron: menor medicación de rescate, menores pruebas diagnósticas, visitas a guardias y hospitalizaciones¹⁸.

Benayoun S. y col. estudiaron 1052 pacientes mayores de 45 años con EPOC en la provincia de Saskatchewan con el objeto de evaluar si la terapia combinada con broncodilatadores modifica el uso y los costos. Compararon durante un año, 641 pacientes con broncodilatadores combinados (anticolinérgicos y beta 2 adrenérgicos) versus 411 pacientes que los usaban en forma separada. Se observó un ahorro de 103.468 dólares canadienses para la provincia en ese año con el uso combinado¹⁹.

La terapia sustitutiva con alfa 1 antitripsina en pacientes con enfisema por su déficit, está disponible por vía endovenosa desde 1989 en Estados Unidos de Norteamérica. Debido a que el costo de la droga es muy alto, la terapia es para toda la vida y la carencia de estudios clínicos que demuestren con evidencia científica infalible su utilidad, su prescripción debe estar bien fundamentada desde el punto de vista clínico y económico.

Hay y Robin estimaron que para una eficacia terapéutica de 70% el costo por año de vida salvado fue de 28.000 a 72.000 (a dólares de 1990), y si se supone una eficacia de 30%, el costo fue de 50.000 a 128.000 dólares por año de vida salvado, asumiendo un costo anual de 30.000 dólares por el uso de la droga²⁰.

Recientemente Alkins y O'Malley en base a las tasas de mortalidad del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, realizó un estudio de costo-efectividad donde calculó el costo por año de vida salvado según la eficacia del tratamiento. Este varió entre 40.301 dólares por año de vida salvados (si la eficacia era de 55% como en el del INS), hasta 152.941 dólares (eficacia de sólo 10%)²¹.

Mullins y col. recientemente reportaron los resultados de una cohorte de 688 pacientes de la fundación Alfa Uno de Estados Unidos. Compararon el costo anual de la terapia mensual (250 mg/kg) versus (semanal 60 mg/kg). Para una persona de 75 kg el costo anual de la administración semanal fue de 51.050 dólares versus 48.356 dólares mensual. También compararon el costo total según el genotipo: para el PiZZ promedio 30.948 dólares versus 20.673 dólares del genotipo noZZ. También evaluaron los costos según condición clínica asociada: para enfermedad hepática crónica 8.442 dólares anuales y para enfisema 33.320 dólares anuales.²²

c) Oxigenoterapia Crónica Domiciliaria (OCD)

La OCD es habitualmente el componente ambulatorio más importante del costo del tratamiento de la EPOC. Pelletier-Fleury N. y col. analizaron los costos de OCD en una muestra de 61 pacientes con EPOC de la población del ANTADIR (Asociación Nacional para el Tratamiento de la Insuficiencia Respiratoria). El 25% de los pacientes no cumplían criterios de OCD por lo que siempre se debe tener en cuenta la sobre-prescripción de esta terapia en las diferentes series y su costo superior adicional. El 78% usaba concentrador. LA OCD representaba el 73% del costo ambulatorio de tratamiento. Este a su vez era el 50% del costo directo total. El otro 50% era por hospitalización (total 11.672 dólares/año). El costo directo total de los pacientes que recibían oxígeno por concentrador era ligeramente inferior (9.784) que los que recibían en forma gaseosa o líquida (10.048 dólares)²³.

En un estudio de uno de los autores, en el seguimiento a un año de pacientes incluídos en un programa de OCD se observó una disminución de la cantidad de días de hospitalización de 75 a 18 días por paciente por año²⁴. En el NOTT ya se había observado esta disminución con respecto al grupo control pero no fue estadísticamente significativa²⁵.

d) Entrenamiento

En las Guías Basadas en la Evidencia Científica de la Asociación Americana de Rehabilitación Cardiovascular y Pulmonar y el Colegio Americano de Clínicos del Tórax, hasta 1997, 11 estudios habían determinado la utilización de los servicios de salud en programas de rehabilitación pulmonar. La fuerza de la evidencia fue determinada como B, es decir, que proviene de estudios observacionales o controlados de menor consistencia ²⁶.

e) Educación

La educación en la EPOC es fundamental como primer paso en la prevención de enfermedades relacionadas al tabaco y como factor motivacional irremplazable.

La cesación de tabaquismo es pues la principal intervención terapéutica con mejor relación de costo-efectividad y costo-beneficio en el tratamiento de la EPOC. Cummings demuestra que el motivar a los pacientes a dejar de fumar se gasta 705- 988 dólares (hombres) por año de vida salvado²⁷. Oster y col. en otras intervenciones más caras como son los parches de nicotina demuestra 4113 - 6465 dólares (hombres) por año de vida salvado. La mujer tiene valores un 20% superior en ambos estudios ¹². Edelson y col. demuestran que el tratar a un hipertenso leve a moderado (enf. tabaco-dependiente entre otros factores), varía de 10.900 dólares para propranolol a 72.100 dólares para el captopril por año de vida salvado (gasto 10 a 100 veces más que motivarlos, o 2 a 12 veces más que usar parches de nicotina)²⁸. Según diferentes estudios un 25% de los pacientes dejan de fumar a través de la sola motivación y la propia autodeterminación ²⁹. Fiore y col. en un metaanálisis demuestran que el tratar la adicción con parches dobla las posibilidades de éxito, por lo que el entrenamiento de la comunidad médica en ello, beneficiará a pacientes y sistemas de salud³⁰.

Según J.Guest cualquier nueva intervención que reduzca un 10% las internaciones por enfisema para el sistema de salud inglés, reducirá costos en 0.9 millones de libras esterlinas (1.71 millones de dólares, 5.2% del costo anual de tratar el enfisema) ³¹.

En un estudio similar de J.Guest pero considerando a la EPOC en su conjunto, se determinó que el 15% del costo directo total está ligado al uso de drogas, de las cuales el 65% son antibióticos. Así probablemente un uso más racional de ellos promueva una reducción de costos ³².

Folgering H. y col. han demostrado que los programas educativos en la EPOC en el contexto de la Rehabilitación Pulmonar tiene efectos beneficiosos ³³

f) Prevención por vacunas

La vacunación anual antigripal constituye una de las más importantes estrategias preventivas junto con la cesación del tabaquismo. Las normativas nacionales e internacionales determinan su uso en la estación del otoño a toda la población con EPOC. Estudios realizados en EEUU han demostrado una reducción de la hospitalización entre 48 y 57%. La mortalidad disminuyó entre 39 y 54% durante tres años. Los costos directos han disminuído 117 dólares por persona vacunada y acumulativo de 5 millones para ese período³⁴.

g) Quirúrgicas

g1) Reducción de volúmenes pulmonares

La cirugía de reducción de volúmenes pulmonares en el enfisema es hoy en día un recurso de tratamiento de creciente disponibilidad. Varios estudios han estimado los costos. Elpern y col. analizaron los costos de hospitalización en 52 pacientes consecutivos del Rush-Presbyterian-St Luke's Medical Center de Chicago. El total de costos varió entre 11.712 a 121.829 dólares, y estuvo significativamente relacionado con la estadía en el hospital, en Cuidados Intensivos. Sólo un pequeño número de pacientes incurrió en gastos extraordinarios por complicaciones. El costo

promedio fue de 30.976 dólares y el costo mediana 19.771 dólares. La edad avanzada correlacionó con mayores gastos (69.3 vs. 62.4 años)³⁵.

Albert y col. estimaron los costos en 23 pacientes consecutivos que se operaron en la Universidad de Washington. La media de hospitalización fue de 8 días y no se registró ninguna muerte. El costo promedio fue de 26.669 dólares (rango 20.032 a 75.561) de los cuales el 73% fue por servicios hospitalarios y 27% por aranceles médicos (77% por cirujanos y anestesistas). Los costos totales estuvieron directamente relacionados a la duración de la hospitalización ($R^2=0.95$). Se observó que los costos bajaban a medida que el equipo iba teniendo menores complicaciones por mayor experiencia³⁶.

g2) Transplante pulmonar

El transplante de pulmón constituye una forma de tratamiento muy costosa, y de disponibilidad muy reducida en nuestro país (pero efectiva y de mayor disponibilidad en los países desarrollados). Ramsey y col. determinaron el costo promedio de los primeros 25 pacientes que se transplantaron en la Universidad de Washington que fue de 164.898 dólares (mediana 152.071 dólares). Post-transplante el costo mensual promedio fue de 11.917 dólares en el primer año y 4.525 dólares después, versus 3.395 dólares de los pacientes en lista de espera. En un análisis de costo-efectividad se determinó el costo incremental por QALY ganado comparando post-transplantados versus pacientes en lista de espera (176.817 dólares). Se determinó que los 2/3 de los costos son en el seguimiento post-transplante (alto grado de complicaciones e inmunosupresión) y que ellos son la más importante barrera para mejorar la costo-efectividad de esta intervención³⁷. Otros estudios han determinado costos totales de 110.000 a 200.000 dólares³⁸.

Bibliografía

- 1 - Ball P., Make B.. Acute exacerbation of chronic bronchitis: A international comparison. Chest 1998;113: 1995-204S.
- 2 - Sívori M., Sáenz C., Riva Posse C.. Tasa de mortalidad de EPOC en la Argentina en el período 1980-1998. En Actas del XXVIII Congreso Argentino de Medicina Respiratoria. Mar del Plata.2000.
- 3 - Figueroa Casas I., Abbate E., Martelli N., et al.. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Consenso Argentino. Medicina (Buenos Aires) 1994;54:671-96.
- 4 - Hasper I., Feola M., et al.. Tabaquismo en Hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. En Actas del XXVII Congreso Argentino de Neumonología. Buenos Aires. 1999 .
- 5 - Tashkin D., Clark v., Coulson A., et al.. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease,VIII. Effects of smoking cessation on lung function: a prospective study of a free-living population. Am Rev Respir Dis 1984; 130:707-15.
- 6 - Siafakas N., Vermeire P., Pride N., et al.. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society(ERS). EurRespir J 1995;8:1398:1420.
- 7 - Behney c., Hewitt P.. Smoking-related deaths and financial costs: Office of Technology Assessment estimates for 1990.National Center for Chronic Disease, Prevention, and Health Promotion. Washington, D.C. U .S. Government Printing Office, 1997.
- 8 - Lightwood I., Glantz S.. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. Circulation 1997;96: 1089-96.9
- 9 - Fiscella K., Franks P.. Cost Effectiveness of the transdermal nicotine patch as an adjunct to physician' s smoking cessation counseling.JAMA 1996;275: 1247-51.
- 10 - Tengs T., Adams M., Pilskin S., et al.. Five hundred life saving interventions and their cost-effectiveness.RiskAnal1995; 15:269-90.

- 11 - Tsevat J. Impact and cost-effectiveness of smoking interventions. *Am J Med* 1992;93(Suppl 1A):43S-47S.
- 12 - Oster G., Huse D., Delea T., et al.. Cost-effectiveness of nicotine gum as an adjunct to physician's advice against cigarette smoking. *JAMA* 1986;250:1315-8.
- 13 - Anthonisen N., Connett L., Altosa M., et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505.
- 14 - Petty T., Weinmann G.. Building a National Strategy for the prevention and management of and research in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA* 1997 ;277 :246-53.
- 15 - Jubran A., Gross N., Ramsdell J. et al.. Comparative cost-effectiveness analysis of theophylline and ipratropium bromide in COPD: a three center study. *Chest* 1993; 103: 678-84.
- 16 - Rutten-Van Molken M., Van Doorslaer E., Jansen M., Kerstjens H., Rutten F.. Costs and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:975-82.
- 17 - Friedman M., Serby C., Menjoge S., Wilson D., Hilleman D., Witek T.. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999; 115:635-41.
- 48 - Hilleman D., Dewan N., Malesker M., Friedman M.. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000;118:1278-85.
- 19 - Benayoun S., Ernst P., Suissa S.. The impact of combined inhaled bronchodilator therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001 ;119:85-92.
- 20 - Hay J.W., Robin E.D. Cost-effectiveness of alpha 1 anti-trypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Public Health* 1991 ;81 :427-33.
- 21 - Alkins S., O'Malley P.. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha 1 antitrypsin deficiency? *Chest* 2000; 117:875-80.
- 22 - Mullins C.D., Huang X., Merchant S., et al.. The direct medical costs of alpha 1 antitrypsin deficiency. *Chest* 2001;119:745-52.
- 23 - Pelletier-Fleury N., Lanoe J., Fleury B., Fardeau M.. The cost of treating COPD patients with Long-Term Oxygen Therapy in a French population. *Chest* 1996: 110:411-6.
- 24 - Sívori M., Rhodius E.. Oxigenoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. *Revista Argentina de Tórax*. 1993;54:213-25.
- 25 - Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous vs. Nocturnal Oxygen Therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Int Med* 1980;93 :391-8.
- 26 - ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997;112:1363-96.
- 27 - Cummings S., Rubin S., Oster G.. The cost-effectiveness of counseling smokers to quit. *JAMA* 1989;261:75-9.
- 28 - Edelson L., Weinstein M., Tosteson A., et al. Long cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension. *JAMA* 1990;263 :408-13.
- 29 - Clinics in Chest Medicine. 1998 .
- 30 - Fiore M., Smith S., Jorenby et al.. The effectiveness of nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *JAMA* 1994;271: 1940-7.
- 31 - Guest I. Assessing the cost of illness of emphysema. *Dis Manag Health Outcomes* 1998;3:81-88.
- 32 - Guest J. The annual cost of chronic obstructive pulmonary disease to the UK's National Health Service. *Dis Manage Health Outcomes* 1999;5 :93-100.
- 33 - Folgering H., Rooyalkkers L., Herwaarden C.. Education and cost/benefit ratios in pulmonary patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994;49: 166-8.
- 34 - Nichol K., Margolis K., Wouremma J., et al.. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331 :778-84.

- 35 - Elpem E., Behner K., K10ntz B., et al. Lung Volume Reduction Surgery: An analysis of hospital costs. Chest 1998; 113:896-9.
- 36 - Albert R., Lewis S., Wood D., Benditt I.. Economic Aspects of Lung Volume Reduction Surgery. Chest 1996; 110: 1068-71.
- 37 - Ramsey S., Patrick D., Albert R., et al.. The cost-effectiveness of lung transplantation: a pilot study. Chest 1995; 108: 1594-1601.
- 38 - Sullivan S., Ramsey S., Lee T.. The economic burden of COPD. Chest 2000; 117:5S-9S.