

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿una enfermedad por definir?

R. Vidal Pla

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la principal causa neumológica de morbilidad y mortalidad en el mundo, tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados. En España la padecen un 9% de los mayores de 40 años y un 20% de los mayores de 65 años¹, y representa la quinta causa de muerte en varones y la séptima en mujeres, con un incremento continuado en los últimos 10 años. También en otros países se han constatado cifras elevadas de prevalencia, pero con importantes diferencias entre diversos estudios. Estas diferencias tienen que ver con la edad y características de la población estudiada, la exposición al tabaco y a tóxicos ambientales, el grado de utilización de la espirometría y la dificultad para definir la EPOC y diferenciarla de otras enfermedades parecidas².

Asimismo, es de gran trascendencia el gasto económico directo e indirecto y la importante utilización de recursos sanitarios que representa la EPOC: en España se calcula que hay unas 280.000 personas diagnosticadas y tratadas por esta enfermedad, y que el gasto anual por enfermo es de 1.500 euros, o sea que el coste anual sería de unos 42 millones de euros. Si tenemos en cuenta el promedio de vida de estos enfermos, el coste promedio de cada enfermo diagnosticado y tratado sería de unos 27.000 euros. Estos gastos se incrementarían mucho si añadiéramos todos los aspectos indirectos: bajas laborales, invalidez, etc.³.

Estos aspectos epidemiológicos y económicos, conocidos y divulgados recientemente, han permitido colocar esta enfermedad en una situación de máximo interés para muchas especialidades médicas, especialmente para los neumólogos, y también para las autoridades sanitarias. Pero frente a esto nos encontramos que hay bastantes dificultades para una precisa definición y clasificación de la enfermedad y para distinguirla de otras enfermedades respiratorias, sobre todo del asma o las bronquiectasias, que

el diagnóstico es demasiado tardío, que se desconoce en gran parte su etiopatogenia y que apenas disponemos de tratamientos específicos que mejoren de forma clara la clínica y el pronóstico. Este relativo desconocimiento de muchos aspectos de esta enfermedad tan prevalente es un gran estímulo para la comunidad científica, que dedican en los últimos años muchos esfuerzos para aumentar los conocimientos sobre ella.

DIFICULTADES PARA ENCONTRAR UNA DEFINICIÓN Y UNA CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Desde que en 1956 en el simposium CIBA se realizó la primera descripción de la EPOC aceptada internacionalmente, hasta la nueva definición publicada en 2001⁴ de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), no se ha conseguido una definición de la EPOC aceptada unánimemente y que se libre de críticas con razonados argumentos. Esto es debido a que se trata de un término general que se utiliza para abarcar varias afecciones respiratorias más específicas, es decir, que es una entidad clínica que engloba a enfermos heterogéneos, con etiopatogenia, clínica, evolución y pronóstico muy variados⁵.

En unas recientes recomendaciones elaboradas en nuestro país por neumólogos y médicos de familia⁶ se describe la enfermedad como una disminución del flujo aéreo permanente, lentamente progresiva, generalmente irreversible, causada principalmente por el tabaco, y que puede presentarse como bronquitis crónica, como enfisema o con una clínica intermedia.

La bronquitis crónica sería predominante en un 85% de los enfermos, que experimentan una inflamación intermitente y progresiva de las vías aéreas, con episodios frecuentes y prolongados de agudizaciones con tos productiva, que se han cuantificado para la clásica definición clínica consistente en la presencia de tos y expectoración durante más de tres meses al año en dos o más años consecutivos, descartando bronquiectasias y fibrosis quística.

Un 15% de los enfermos con EPOC padecen primordialmente enfisema, que se define por criterios histológicos y se caracteriza por la destrucción y agrandamiento

Correspondencia:

R. Vidal Pla.

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

Paseo Vall d'Hebron 119-129.

08035 Barcelona.

Correo electrónico: rvidal@hg.vhebron.es

Recibido el 08-01-2002; aceptado para su publicación el 14-10-2002.

anormal y permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, con destrucción de las paredes alveolares y sin fibrosis evidente.

En realidad todas las definiciones coinciden en que existe una limitación del flujo aéreo que clínicamente produce disnea, más o menos apreciada subjetivamente por el enfermo, y que se objetiva mediante la espirometría, en la que se aprecia una reducción del FEV₁ por debajo del 80% y de la relación FEV₁/CV por debajo del 70%. Además esta obstrucción suele ser fija, con poca reversibilidad, y por tanto la prueba broncodilatadora en la mayoría de casos es negativa. Otra característica es la lenta evolución de esta obstrucción hasta causar una disnea importante, que provoca la incapacidad para realizar esfuerzos y la invalidez.

Muchas definiciones no incluyen aspectos etiopatogénicos, como la influencia del tabaco o la importancia de la carga genética en la predisposición, en la protección y en la mayor o menor velocidad evolutiva de la enfermedad, ni tampoco la importancia de las agudizaciones.

Otro aspecto importante y ya conocido desde hace muchos años es la clasificación con criterios tipológicos: la forma de presentación con predominio del enfisema (EPOC tipo A, o sopladores rosados) o de la bronquitis crónica (EPOC tipo B, o abotargados azules), que cambian mucho la forma clínica evolutiva, el número de agudizaciones, la tolerancia de la disnea y las posibilidades terapéuticas, aunque estudios recientes han permitido observar que las formas más frecuentes son las mixtas, ya que el enfisema está presente en casi todos los enfermos y los efectos sistémicos como el adelgazamiento o la atrofia muscular aparecen en mayor o menor grado en las fases avanzadas de la historia natural de la enfermedad⁷.

Otras importantes discordancias han surgido entre distintas sociedades científicas y grupos de expertos en los intentos de clasificar la gravedad de la enfermedad. Las clasificaciones en la fase estable se basan principalmente en los valores de FEV₁, que parece que son los que correlacionan mejor con la morbilidad y mortalidad y los estadios evolutivos de los enfermos, aunque la disparidad de criterios de selección de los puntos de corte entre las categorizaciones habituales ha sido considerable y ha disminuido en gran parte su utilidad⁸ (tabla 1). De todas maneras, basar la clasificación sólo en el porcentaje del FEV₁ es probablemente una simplificación excesiva. Se ha podido constatar la importancia de incluir en la clasificación otros conceptos como la broncorrea, la comorbilidad, el número y la gravedad de las agudizaciones, la calidad de vida, la

situación laboral y el deterioro gasométrico que obliga a la utilización de oxigenoterapia o ventilación mecánica^{9,10}.

El conjunto de estos datos permite una mejor clasificación de la gravedad de estos pacientes, ya que se ha comprobado que para una misma cifra de FEV₁ hay unos grados muy distintos de calidad de vida¹¹. Por otra parte, las agudizaciones marcan de forma decisiva la evolución de la enfermedad, exigen los mayores esfuerzos sanitarios y terapéuticos y correlacionan bien con el pronóstico, ya que son más frecuentes y graves en los estadios más avanzados de la enfermedad. Por estos motivos también debe intentarse su clasificación. Debe basarse en la edad y comorbilidad, en la clínica del cuadro agudo: disnea y características del espuma, y en el número, gravedad y precocidad de las recaídas. Por tanto, queda clara la necesidad de llegar a un acuerdo todavía inexistente, para encontrar una clasificación común y práctica de la EPOC, tanto en fase estable como en las agudizaciones, que contribuya a caracterizar mejor la enfermedad.

Estos problemas para definir la EPOC dificultan el diagnóstico diferencial con otras enfermedades respiratorias con síntomas y presentación afines. El asma comparte con la EPOC la obstrucción del flujo aéreo y el ser un proceso inflamatorio persistente crónico, si bien la naturaleza de la inflamación suele ser claramente distinta, tanto por los mecanismos celulares como por los mediadores de la inflamación y la respuesta al tratamiento. Pero cuando está muy evolucionada, el asma crónica puede ser indistinguible y muchas veces se incluye en el complejo EPOC. Por otra parte, hay un 10% de las EPOC que tienen hiperreactividad bronquial, con obstrucción parcialmente reversible, y en estos casos se parece más al asma, apoyando la influencia de la atopía en la génesis y evolución de la EPOC¹² (fig. 1). De todas maneras, en la mayoría de casos hay datos diferenciales muy claros: edad de inicio, evolución, tabaquismo y atopía.

Las bronquiectasias tienen una clínica similar a la EPOC, con predominio de bronquitis crónica, con tos,

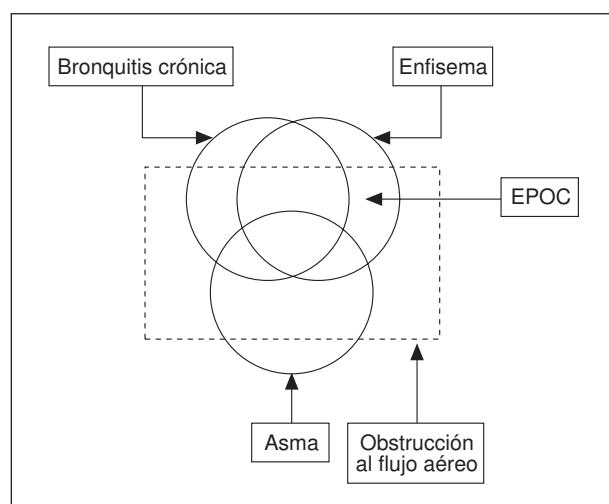


Figura 1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): una enfermedad que incluye la bronquitis crónica, el enfisema y algún asma crónica.

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica según FEV₁ en porcentaje. Discordancia entre distintas sociedades científicas

Sociedad	Leve	Moderada	Grave
ATS	≥ 50	35-49	< 35
ERS	≥ 70	50-69	< 50
SEPAR y BTS	≥ 60	40-59	< 40

ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; BTS: British Thoracic Society.

broncorrea y disnea, pero la etiología suele ser distinta, ya que no hay relación con el consumo de tabaco y suelen ser secundarias a infecciones inespecíficas o tuberculosas, a inmunodeficiencias u otras alteraciones congénitas (tabla 2).

CLÍNICA Y DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS

En las etapas iniciales de la enfermedad, que pueden durar años, hay pocos síntomas, que el paciente atribuye al hábito tabáquico, por lo que no consulta al médico. En nuestro país, en el estudio IBERPOC¹ se ha comprobado que sólo se diagnostican un 22% de los enfermos, aunque dos terceras partes de los no diagnosticados tenían síntomas. Estos elevados porcentajes de infradiagnósticos observados en todos los países son debidos al poco interés de los fumadores sintomáticos en acudir al médico y a la poca utilización de la espirometría en los pacientes sospechosos, ya que se ha observado que de un 25% a un 47% de enfermos seguidos por el médico de Atención Primaria no tenían realizada una espirometría².

En la historia clínica suele apreciarse un período prolongado de hábito tabáquico, con tos, expectoración y disnea progresiva de gravedad variable. También se registra la presentación de agudizaciones progresivamente más frecuentes y duraderas, que provocan un aumento de la disnea, tos y expectoración.

La secuencia de los síntomas puede variar según el predominio de la bronquitis crónica o el enfisema. En la primera son más frecuentes la tos y la broncorrea, y en el segundo la tos seca y la disnea.

La tos con expectoración se observa en el 50% de los individuos que llevan más de 10 años fumando. Cuando se abandona el hábito, en más del 90% de casos la tos desaparece o disminuye, aunque persistan las anomalidades en la función pulmonar. En realidad la tos es una respuesta normal e inespecífica a la hipersecreción bronquial¹³.

La disnea es el síntoma más frecuente, y en muchos enfermos en los que predomina el enfisema es la única manifestación clínica. A diferencia de lo que ocurre en el asma, en la EPOC la disnea es lentamente progresiva, con incrementos durante las agudizaciones que luego pueden traducirse en una pérdida persistente de la capacidad pulmonar al esfuerzo. En realidad, la disnea tiene un importante componente subjetivo y muchos enfermos no perciben el aumento de su incapacidad respiratoria, ya que la

compensan reduciendo las actividades que representan un esfuerzo físico. Esta actitud, a largo plazo, produce una pérdida de fuerza muscular y de función cardiovascular¹⁴. Por tanto, la incapacidad progresiva de los enfermos con EPOC no puede medirse únicamente por las pruebas de función respiratoria, en especial por el FEV₁, sino que hay que complementarlas con la evaluación del grado de entrenamiento muscular y cardíaco y con la percepción subjetiva reflejada en parte en los estudios de calidad de vida evaluados mediante cuestionarios convenientemente validados.

De todas maneras, la confirmación del diagnóstico de EPOC, aparte del tabaquismo y otros factores de riesgo, la clínica y la exploración clínica, debe incluir la realización de una radiografía de tórax, que nos aportará datos a favor y en contra de la enfermedad y una espirometría con prueba broncodilatadora (fig. 2). Una vez establecido el diagnóstico, debe completarse, en algunos casos, con la práctica de un estudio funcional más completo que incluya volúmenes, difusión y gasometría, análisis con determinación del nivel de alfa-1-antitripsina, tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución para descartar bronquiectasias, cultivos de esputos, etc.

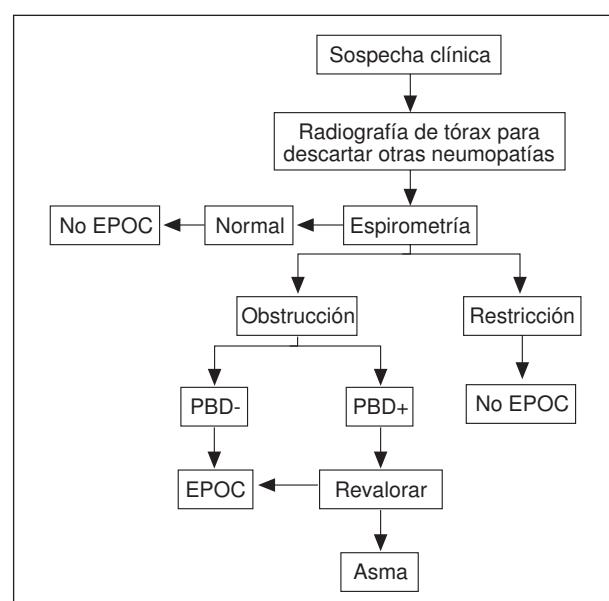


Figura 2. Pauta de estudio aconsejable para el diagnóstico inicial de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). PBD: prueba broncodilatadora.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y bronquiectasias

	EPOC	Asma	Bronquiectasias
Edad	> 50 años	Jóvenes	?
Atopia	No	±	No
Tabaco	+++	?	?
Clínica	Tos, expectoración y disnea	Disnea con sibilantes y tos seca	Tos y broncorrea
PFR	Obstrucción fija con PBD -	Obstrucción variable con PBD +	Mixta
Respuesta a corticoides	Escasa o nula	Buena	Escasa o nula

PFR: pruebas funcionales respiratorias; PBD: prueba broncodilatadora.

FACTORES DE RIESGO Y FISIOPATOLOGÍA

La EPOC es una enfermedad de etiología multifactorial, interviniendo en su génesis predisponentes congénitos y desencadenantes ambientales, siendo ambos indispensables para la aparición de la enfermedad. El humo del tabaco es el principal causante de la enfermedad, pero también se ha comprobado que las infecciones respiratorias durante la infancia, algunas exposiciones ocupacionales y el déficit congénito de alfa-1-antitripsina pueden contribuir de forma decisiva en la etiopatogenia de la enfermedad (fig. 3).

Se sabe que los fumadores de cigarrillos, y en menor medida los de pipa o cigarros, tienen con mayor frecuencia síntomas respiratorios: tos, expectoración y disnea, así como un descenso más rápido del FEV₁ y una mayor prevalencia de EPOC que los no fumadores⁴. También se ha comprobado que el tabaco se asocia con diversas alteraciones histopatológicas, inmunológicas y bioquímicas en las vías respiratorias. En estudios epidemiológicos en España, se ha observado que un 15% de los fumadores de cigarrillos tienen EPOC y que la enfermedad incide principalmente en los más fumadores, los que tienen una mayor dependencia de la nicotina y una mayor concentración de CO en el aire exhalado, así como en los varones con menor nivel educativo, características que hacen pensar en la importancia de la cantidad y la forma de consumo individual del tabaco¹⁵. Aunque hay un 85% de los enfermos con EPOC que son fumadores, hay muchos fumadores que no desarrollan nunca la enfermedad, por lo que se supone que existe algún tipo de protección en unas personas, y de predisposición en otras, probablemente de origen genético. De todas maneras, la relación tabaco/EPOC es tan fuerte que algunos autores¹⁶ han propuesto cambiar el nombre por tabacosis, como enfermedad causada por el tabaco, y que permitiría incidir más intensamente en la lucha preventiva contra el tabaquismo antes de que provoque la enfermedad.

Una exposición suficientemente intensa a humos o polvos industriales o de la combustión en el domicilio de material orgánico en algunos países subdesarrollados puede causar EPOC en no fumadores o incrementar su prevalencia o rápida evolución en los fumadores¹⁷. El antecedente de infecciones respiratorias graves en la infancia parece tener correlación con la presencia de EPOC, con síntomas y reducción de la función respiratoria en la edad adulta⁴.

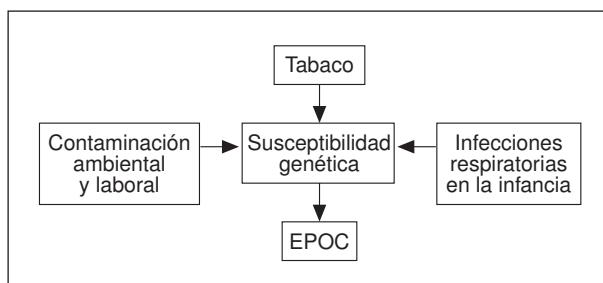


Figura 3. Etiopatogenia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El único trastorno genético que se conoce como causante de enfisema y EPOC en la actualidad es el déficit de alfa-1-antitripsina. Estos pacientes tienen un desequilibrio en el balance proteasas/antiproteasas a favor de la destrucción de las fibras elásticas, y por tanto, en una edad precoz de la vida se desarrolla un enfisema. El humo del tabaco y las infecciones respiratorias aumentan en el pulmón las células inflamatorias productoras de proteasas, cosa que favorece el desequilibrio causante de enfisema. En la historia natural de los enfermos con déficit de alfa-1-antitripsina se observa una mayor precocidad de la sintomatología y de la invalidez en las personas fumadoras, con lo que se demuestra de nuevo la imbricación de la genética y la exposición^{18,19}.

Los estudios para descubrir otros genes implicados de forma decisiva en la génesis de la EPOC han sido hasta ahora infructuosos, y quedan de momento sin explicación los fumadores jóvenes con gran afectación funcional, los grandes fumadores que nunca desarrollan la enfermedad y algunos no fumadores sin déficit de alfa-1-antitripsina con enfisema invalidante.

Por tanto, parece claro que en la etiología de la EPOC intervienen diversos factores, muchos de ellos todavía desconocidos, aunque el tabaco es el protagonista indiscutible en la etiología de la enfermedad. Al desencadenarse la enfermedad se generan cambios estructurales que comportan trastornos funcionales y clínicos, que de una forma más o menos rápida llevan hacia la invalidez y la muerte (fig. 4).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA ESTABLE

Cuando se diagnostica la EPOC deben iniciarse enseguida actuaciones profilácticas y terapéuticas, sin caer en la tentación de inhibirse de actuar al considerar que se trata de la evolución natural de las personas fumadoras.

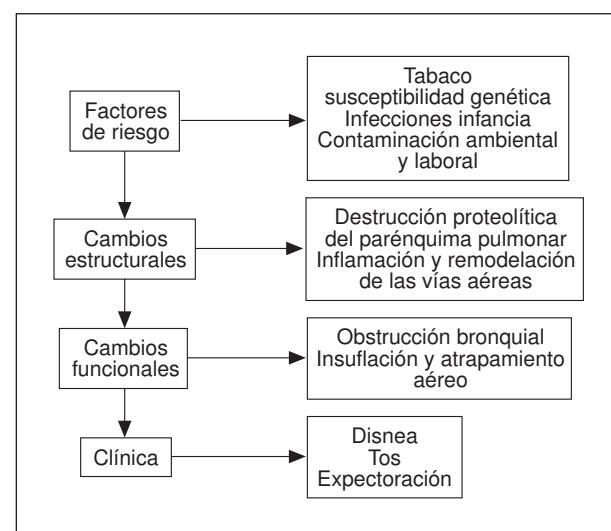


Figura 4. Mecanismos patogénicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Hay que actuar en varios frentes, ya que deben tomarse medidas preventivas, utilizar diversos medicamentos e iniciar otras actuaciones en relación con el estado evolutivo de la enfermedad y con la frecuencia y gravedad de las agudizaciones.

Los objetivos que se pretenden son reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida, disminuir la velocidad de pérdida de función pulmonar, alargar la supervivencia sin invalidez y prevenir las agudizaciones. Todo ello sin excesivos efectos adversos del tratamiento.

La principal medida preventiva es conseguir el abandono del hábito tabáquico, que es la única actuación que ha demostrado que enlentece el deterioro de la función pulmonar. También deben evitarse las inhalaciones en ambientes laborales o familiares. Siempre hay que prevenir las infecciones, por lo que han de prescribirse las vacunaciones antigripal y antineumocócica y se han de tomar las medidas necesarias para evitar el contagio de otras enfermedades respiratorias.

Los fármacos que se utilizan para estos enfermos se han extrapolado del tratamiento del asma, aunque son enfermedades muy diferentes y por tanto el uso escalonado debe ser también distinto. Los broncodilatadores son los más importantes ya que relajan la musculatura lisa de las vías respiratorias y mejoran los síntomas y la capacidad funcional. Los β_2 -agonistas y los anticolinérgicos muestran efectos comparables e incluso aditivos, aunque estos últimos tienen menos efectos indeseables. Las teofilinas tienen un efecto broncodilatador parecido, pero también causan más efectos secundarios e interacciones y requieren monitorización periódica. Los corticoides inhalados pueden ser útiles en el 15% de los enfermos con EPOC que tienen hiperrreactividad bronquial, pero todavía no se han establecido con claridad los beneficios a corto y largo plazo de su prescripción sistemática a todos los enfermos (fig. 5).

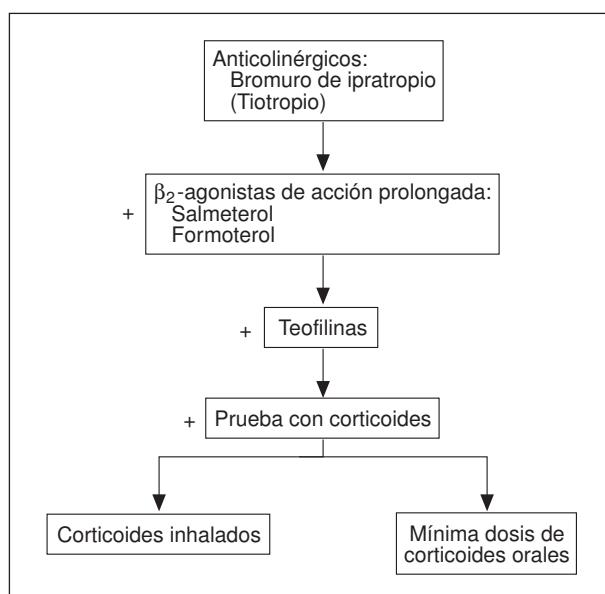


Figura 5. Medicamentos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tratamiento escalonado.

Los mucolíticos y antioxidantes podrían mejorar los síntomas en pacientes concretos y la alfa-1-antitripsina por vía intravenosa o inhalada parece ser útil en frenar la pérdida de función pulmonar en la mayoría del pequeño número de pacientes con enfisema por déficit de la enzima, aunque actualmente están en estudio nuevos sistemas de producción y vías de administración que permitan superar los graves problemas de abastecimiento actuales.

Los corticoides orales, la oxigenoterapia domiciliaria y la ventilación mecánica son de utilidad en los pacientes muy evolucionados. La rehabilitación, que incluye un programa multidisciplinario con fisioterapia, entrenamiento muscular, soporte nutricional, psicoterapia y educación, también puede desempeñar un papel relevante en el mantenimiento de la calidad de vida^{20,21}.

En cuanto al desarrollo de medicamentos nuevos, algunos de los más interesantes son los nuevos anticolinérgicos, que actúan bloqueando más selectivamente los receptores muscarínicos en el músculo liso de las vías respiratorias. El bromuro de tiotropio es un antagonista muscarínico nuevo, potente, selectivo, de acción prolongada y con escasos efectos secundarios, por lo que su perfil es el más prometedor a corto plazo²².

En definitiva, la EPOC es una enfermedad de gran prevalencia y repercusiones económicas y sanitarias, y aunque todavía se desconocen muchos aspectos relacionados con su definición, historia natural y etiopatogenia, está protagonizando un gran interés científico en los últimos años, cosa que ha permitido conseguir una mayor precocidad en su diagnóstico, decididos esfuerzos en la lucha contra el tabaquismo y la investigación de nuevos medicamentos no extrapolados del tratamiento del asma, y por tanto más específicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Sobradillo V, Miravitles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and under-diagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:1278-85.
- Sobradillo V. Epidemiología de la EPOC. En: de Lucas P, Pece-Barba G, editores. *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Madrid: Monografías Neumomadrid; 2001.p.15-27.
- Miravitles M. Evaluación económica de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001; 37 Suppl 2:38-42.
- Comité GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Executive Summary. National Institutes of Health, 2001.
- Petty TL, Weinmann GG. Building a national strategy for the prevention, management and research in chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung and Blood Institute Workshop Summary. *JAMA* 1997;277:246-53.
- Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravitles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:269-78.
- Agustí AGN. La EPOC como enfermedad sistémica. Madrid: Neumomadrid; 2001.p.53-72.
- Vidal R. Clasificación de la EPOC. Ni tan sencilla ni tan compleja. EPOCNET (on line) 3. 1999.
- Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. The effects of bacterial products on airway cells and their function. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:197s-201s.
- Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis. An International comparison. *Chest* 1998; 113:199s-204s.

11. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9.
12. Boezen HM, Schouten JP, Weiss ST. The Dutch hypothesis on chronic nonspecific lung disease. *Respiratory Epidemiology in Europe*. Eur Respir Monogr 2000;5:37-47.
13. Calverley PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. En: Management of Chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Monogr 1998;3:6-24.
14. Marín Trigo JM. Manifestaciones clínicas: la disnea y su importancia en el paciente con EPOC. Arch Bronconeumol 2001; 37 Suppl 2: 8-13.
15. Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravitles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, et al. Smoking characteristics. Differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. Chest 2001;119:1365-70.
16. Morera J. Redefinición de EPOC. EPOCNET (on line) 1. 1999.
17. Dennis R, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woods-moke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996;109:331-6.
18. Miravitles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Estado actual del tratamiento sustitutivo en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Nacional. *Arch Bronconeumol* 1999;35:446-54.
19. Stockley RA. Alpha-1-antitripsina deficiency: what next? Thorax 2000;55:614-8.
20. Barberà JA, Peçes-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. Arch Bronconeumol 2001;37:297-316.
21. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
22. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ Jr, Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64:457-64.