

NORMATIVA SEPAR

155.845

## Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina

Rafael Vidal <sup>a</sup>, Ignacio Blanco <sup>b</sup>, Francisco Casas <sup>c</sup>, Rosend Jardí <sup>d</sup>, Marc Miravittles <sup>e</sup>, y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina \*

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Neumología. Hospital Valle de Nalón. Langreo. Asturias. España.

<sup>c</sup>Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. España.

<sup>d</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>e</sup>Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tòrax (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona. España.

### Introducción

El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) es la enfermedad congénita potencialmente mortal más frecuente en la edad adulta. A pesar de ello, continúa siendo una enfermedad infradiagnosticada y cuando se llega al diagnóstico se suele hacer en fases muy avanzadas de la enfermedad pulmonar. Por este motivo es importante llamar la atención de los médicos que atienden pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) acerca de las recomendaciones de la OMS y de las sociedades científicas ATS/ERS, que indican de forma categórica que se debe realizar la cuantificación sérica de la alfa-1-antitripsina (AAT) a todos los pacientes con EPOC dentro del esquema diagnóstico habitual de esta enfermedad. También es importante señalar cuándo y cómo deben realizarse otras técnicas diagnósticas de laboratorio, como la determinación del fenotipo o del genotipo. Por último, los detalles referentes a la administración del tratamiento sustitutivo con AAT intravenosa deben actualizarse y ponerse al alcance de los médicos que tratan a estos pacientes. Con estos objetivos, un grupo de trabajo de la SEPAR ha desarrollado esta normativa sobre el diagnóstico y el tratamiento del DAAT. En este documento se detalla la importancia epidemiológica de la enfermedad, con especial referencia a los resultados de estudios realizados en España, las características clínicas de los pacientes con DAAT, las pautas actuales de diagnóstico clínico y de laboratorio y las indicaciones del tratamiento sustitutivo. Esperamos que sirvan de apoyo a los médicos clínicos que atienden a pacientes

con EPOC y que puedan solucionar las dudas más frecuentes que se plantean al afrontar la atención a los individuos con sospecha o confirmación de un DAAT.

### Alfa-1-antitripsina. Características y consecuencias de su déficit

#### Características moleculares

La AAT es una glucoproteína de 52 kD, constituida por una cadena de 394 aminoácidos y 3 cadenas laterales de hidratos de carbono. El gen que codifica la AAT se expresa fundamentalmente en los hepatocitos <sup>1</sup>. La AAT es el inhibidor de proteasas más abundante que hay en el suero humano, donde circula en concentraciones de 120-220 mg/dl determinadas por nefelometría. En condiciones normales, el hígado secreta 34 mg/kg/24 h, pero esta cantidad puede incrementarse 2-5 veces en respuesta a procesos inflamatorios, tumorales o infecciosos. La AAT existente en el suero representa solamente el 40% del total de la proteína y el 60% restante se encuentra en el espacio extracelular impregnando los tejidos corporales.

Además de su capacidad inhibitoria de la tripsina <sup>2</sup>, la AAT es capaz de inhibir la mayoría de las serinproteasas de los neutrófilos, aunque su diana específica es la elastasa del neutrófilo (EN), que es capaz de digerir la elastina, las membranas basales y otros componentes de la matriz extracelular. Aparte de su capacidad antiproteasa, la AAT neutraliza también las defensinas alfa del neutrófilo, el leucotrieno B-4 (LTB-4) y la interleucina-8 (IL-8), ambos potentes quimioattractantes de neutrófilos al foco inflamatorio <sup>3</sup>. Por otra parte, modula la adhesión de la EN al receptor de membrana fosfatidilserina del neutrófilo, proceso inicial necesario para la apoptosis, y en este sentido la AAT podría desempeñar un papel importante en la resolución de la inflamación. Además de las propiedades anteriores, la AAT posee 9 radicales de metionina, lo que le confiere una importante capacidad antioxidante. La AAT también es capaz de inhibir o enlentecer la replicación e infectividad de los virus del sida y la de otros virus y bacterias. Todos estos datos,

\* Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina Juan Carlos Barros-Tizón, Ana Bustamante, Carlos Escudero, Pedro P. España, Maite Martínez y Francisco Rodríguez-Frías.

Colaboradores del Registro: Cristian de la Roza, Sara Vilà, Zvezda Drobnic, María Torres, Beatriz Lara, Bruno Montoro, Dolors Soy y Pilar Gispert.

Correspondencia: Dr. R. Vidal.  
Servicio de Neumología. Hospital General Universitari Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: [ravidal@vhebron.net](mailto:ravidal@vhebron.net)

Recibido: 10-2-2006; aceptado para su publicación: 11-4-2006.

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

en conjunto, indican que la AAT es una molécula antiinflamatoria natural de amplio espectro, cuya función sería modular las reacciones inflamatorias que se producen continuamente en el organismo humano<sup>3,4</sup>.

El gen de la AAT se transmite por herencia mendeliana simple de manera autosómica codominante mediante 2 alelos, uno de cada progenitor, que se expresan independientemente en los hijos al 50%<sup>1</sup>. Este gen se caracteriza por su gran polimorfismo. Mediante isoelectrofoque (IEF) se han identificado hasta la fecha más de 70 variantes, y su detección aumenta con el avance de las técnicas de identificación. El conjunto de variantes es denominado sistema Pi (*protease inhibitor*). La mayoría de los variantes carecen de significado clínico, pero hay alrededor de 30 que pueden tener repercusiones patológicas<sup>1</sup>. Las variantes se clasifican de acuerdo con su velocidad de migración electroforética en un campo magnético con distintos gradientes de pH. Los primeros investigadores denominaron M (inicial de *medium*) a las de velocidad media, F (inicial de *fast*) a las de velocidad rápida, y S (inicial de *slow*) a las de migración lenta. Cuando se descubrieron nuevas variantes, se designó con las letras iniciales del alfabeto a las anódicas y con las finales a las catódicas. El alelo normal, presente en más del 90% de los sujetos normales, se denomina PiM. Los alelos deficientes más frecuentes son PiS (que expresa aproximadamente un 50-60% de AAT) y PiZ (que expresa aproximadamente un 10-20% de AAT)<sup>1</sup>. Los alelos S y Z codifican proteínas anormales, que polimerizan en el hígado, de modo que el 80-90% de las moléculas de AAT-Z y el 40-50% de las AAT-S son retenidas dentro del hepatocito agrupados en polímeros, normalmente degradados por las proteínas del proteasoma.

#### Enfermedades relacionadas con el déficit de la AAT

El DAAT confiere una predisposición para desarrollar enfermedades a lo largo de la vida, principalmente enfisema pulmonar y diversos tipos de hepatopatías (incluidas colestasis neonatal, hepatitis juvenil, cirrosis hepática en niños y adultos, y hepatocarcinoma), por lo que se debe considerar como una enfermedad sistémica<sup>5,6</sup>. Mientras que las hepatopatías se relacionan con la acumulación intrahepática de polímeros, el desarrollo del enfisema es favorecido por las bajas concentraciones

plasmáticas y tisulares de AAT, insuficientes para proteger el tejido conectivo del pulmón de los efectos destructivos de las proteasas (tabla I). No existen suficientes pruebas de que la presencia de alelos deficientes influya en la frecuencia o gravedad del asma bronquial<sup>7</sup>. También se ha sugerido que el DAAT puede estar asociado al riesgo incrementado de desarrollo y progresión de cánceres, incluidos los de vejiga, vesícula biliar, pulmón y linfomas. El mecanismo carcinogénico sería un exceso de proteasas no neutralizado por la AAT, que causaría daño tisular y degradación de la barrera intercelular, hechos que facilitarían el desarrollo y la diseminación del cáncer por la vía del factor de necrosis tumoral.

Existen pruebas de la relación entre DAAT, vasculitis sistémicas y paniculitis necrosante<sup>1</sup>. El nivel de pruebas disponible sobre la relación entre el DAAT y otras enfermedades como artritis reumatoide, fibromialgia, aneurismas, disecciones arteriales, psoriasis, urticaria crónica, pancreatitis, neoplasias, esclerosis múltiple, etc.<sup>1,4</sup> es actualmente bajo, y para obtener conclusiones se necesita realizar más estudios apropiados.

En la práctica clínica, el riesgo de presentar enfermedades se limita a los fenotipos ZZ (96%) y el 4% restante a variantes deficientes raras, denominadas genéricamente *M-like* y *S-like*, y a los rarísimos fenotipos nulos<sup>1</sup>. Los datos existentes sobre penetrancia (porcentaje de individuos con DAAT que presentan enfermedad clínica) son en la actualidad insuficientes, aunque se sabe que prácticamente todos los fenotipos nulos desarrollan enfisema pulmonar, pero no hepatopatía, puesto que al no expresar AAT no generan agregados de polímeros en el hígado<sup>8</sup>. Hasta un 60% de individuos ZZ puede desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo<sup>1</sup> y el factor de riesgo más importante será el grado de tabaquismo, lo que indica que el DAAT, por sí solo, no suele ser suficiente para desarrollar enfermedad y deben existir otros factores genéticos y ambientales favorecedores<sup>9</sup>.

#### Epidemiología

De acuerdo con los resultados de un metaanálisis reciente<sup>10</sup>, las frecuencias alélicas de S y Z (expresadas en tanto por mil) serían en España: 104 para PiS y 17 para PiZ. Extrapolando estos datos al total de la población es-

TABLA I  
Fenotipos y concentraciones AAT y riesgo asociado de enfermedad hepática y pulmonar

Fenotipo plasmático de AAT	Concentración		Riesgo de enfisema hepato patía	Riesgo de
	$\mu\text{M}$	mg/dl		
MM	20-39	103-200	Sin aumento	Sin aumento
MS	19-35	100-180	Sin aumento	Sin aumento
SS	14-20	70-105	Sin aumento	Sin aumento
MZ	13-23	66-120	Posible ligero aumento	Ligero aumento
SZ	9-15	45-80	Ligero aumento (20-50%)	Ligero aumento
ZZ	2-8	10-40	Alto riesgo (80-100%)	Alto riesgo
Null	0	0	Alto riesgo	No aumento

\*Valores obtenidos por nefelometría.

AAT: alfa-1-antitripsina.

Un nivel de AAT inferior a 15  $\mu\text{M}$  (80 mg/dl) se asocia a un riesgo incrementado para enfisema pulmonar.

VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

TABLA II  
Número calculado de fenotipos Pi deficientes en España

MS MZ SS SZ ZZ

Población total de España: 40.217.413 7.358.263 1.222.041 436.023 144.827 12.026  
Número calculado de fenotipos deficientes (6.696.222-8.072.328) (972.767-1.539.805) (369.057-514.244) (107.227-195.038) (7.788-18.493)

España, con una población total de 40.217.413 habitantes, tendría más de 9 millones de sujetos deficientes. La mayoría serían fenotipos MS y SS, ambos sin riesgo reconocido de desarrollar enfermedades. Habría unos 12.000 sujetos PiZZ (0,1%), con riesgo incrementado de presentar patologías a lo largo de la vida. El 14,6% restante serían fenotipos MZ y SZ, ambos con riesgo incrementado pero mucho menor que el de los PiZZ. Adaptada de Blanco I et al <sup>10</sup>.

pañola, se calcula que habría en nuestro país un total de 9.173.181 individuos con fenotipos heterocigotos de AAT (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9.167.966-9.178.398), con la siguiente distribución: MS, 7.358.263; MZ, 1.222.041; SS, 436.023; SZ, 144.827, y ZZ, 12.026. De acuerdo con estas estimaciones, la prevalencia global de fenotipos heterocigotos sería de uno por cada 4,4 españoles, con la siguiente distribución fenotípica: MS, 1/5; MZ, 1/33; SS, 1/92; SZ, 1/278, y ZZ, 1/3.344 (IC del 95%, 2.175-5.164) (tabla II). En la figura 1 se recogen los números estimados de sujetos ZZ en diversos países europeos para establecer comparaciones. España tendría unas 12.000 personas con fenotipo deficiente ZZ, y es tras Italia el país con mayor número de déficit grave de AAT de Europa<sup>1, 12</sup>.

*Evolución clínica y funcional*

Existe una importante variabilidad en la edad de inicio de los síntomas respiratorios, que raramente aparecen antes de los 25 años de edad. Esta variabilidad depende del consumo de tabaco, la presencia de hiperreactividad bronquial y las infecciones respiratorias de repetición. En sujetos fumadores con déficit grave de AAT los síntomas aparecen a los 35-40 años de edad, mientras que

en los no fumadores lo hacen una década más tarde <sup>13</sup>. La disnea es el síntoma más frecuente y está presente en el 80-90% de los individuos; un 65-75% refiere sibilancias, ya sea de forma habitual o en relación con infecciones respiratorias, y hasta un 40% presenta tos, productiva o no, en relación con la existencia de bronquiectasias. En el estudio del Registro NHLBI, el 35% de los individuos refería una historia de asma y más del 50% mostraba una prueba broncodilatadora positiva <sup>14</sup>. Otros estudios que evalúan la presencia de sibilancias, atopia, aumento de IgE sérica y prueba broncodilatadora positiva como marcadores de asma encuentran 3 o más de estos marcadores en el 22% de los individuos con déficit de AAT, y sólo en el 5% de aquellos EPOC sin déficit de AAT <sup>15, 16</sup>.

El conocimiento de la historia natural de esta enfermedad ha mejorado gracias al estudio y seguimiento de series de pacientes homocigotos PiZZ, pero aún quedan muchos aspectos por aclarar. Durante los primeros años de vida la única amenaza importante para la salud de estos individuos es la posibilidad de aparición de una hepatopatía. En un estudio realizado en 103 adolescentes PiZZ, diagnosticados en un cribado neonatal, no se encuentran diferencias en las pruebas de función pulmonar frente a un grupo control de la misma edad <sup>17</sup>.

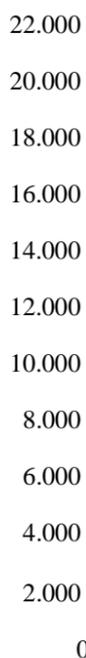


Fig. 1. Número calculado de fenotipos ZZ en 21 países europeos con datos fiables disponibles. Adaptado de Blanco et al<sup>11</sup>.

VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

A partir de la segunda década de la vida su historia natural es menos conocida. Ello se debe, entre otros motivos, a la dificultad para extraer conclusiones de estudios que son diferentes en cuanto a diseño y/o por lo que atañe a las poblaciones seleccionadas. Así, por ejemplo, gran parte de las series está formada por individuos fumadores, ex fumadores y no fumadores y el tabaco puede ocultar los efectos de otros factores de riesgo sobre la función pulmonar. Estudios más recientes realizados en individuos PiZZ no fumadores indican que la exposición a la calefacción doméstica de queroseno, las ocupaciones agrícolas, una historia de exposición profesional a irritantes respiratorios, la presencia de sibilancias y las infecciones respiratorias de repetición y neumonías se asocian a una función pulmonar significativamente más deteriorada <sup>18,19</sup>.

En la tabla III se recoge la caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) en series de individuos PiZZ sin tratamiento sustitutivo (casos índice y no índice). Como se puede observar, en todos estos estudios la caída anual del FEV<sub>1</sub> es mayor entre los fumadores y se reduce en los ex fumadores de forma significativa<sup>16,20-22</sup>; no logra igualar lo que ocurre en indivi-

duos con EPOC ex fumadores sin DAAT, en los que la caída del FEV<sub>1</sub> alcanza valores similares a los observados en no fumadores (30 ml/año). Los datos son más discordantes en cuanto a los resultados obtenidos según el valor del FEV<sub>1</sub> <sup>23-26</sup>.

Diferentes estudios han demostrado que el FEV<sub>1</sub> es el principal factor pronóstico de supervivencia de los pacientes con déficit grave de AAT <sup>16,20, 27</sup>. La supervivencia a los 2 años es prácticamente del 100% hasta que el FEV<sub>1</sub> alcanza el 33% y, a partir de ese momento, desciende de forma exponencial y supone el 50% cuando el FEV<sub>1</sub> es el 15% del teórico <sup>27</sup>. No obstante, un factor que contribuye a resultados confusos y discrepancias entre diferentes estudios es la inclusión de individuos sintomáticos (casos índice) y asintomáticos, que provienen de estudios familiares o programas de cribado (casos no índice). En un estudio realizado en 52 individuos PiZZ, de los que 20 eran asintomáticos, se observó una amplia variabilidad en las pruebas de función pulmonar y se identificaron 3 factores de riesgo de progresión a enfisema: hiperreactividad bronquial, infecciones respiratorias de repetición y factor familiar, pues existía una mayor prevalencia de enfisema entre padres de individuos

TABLA III  
Caída del FEV<sub>1</sub> en series de individuos PiZZ sin tratamiento sustitutivo (casos índice y no índice)

Población	Referencia	Año	Grupos	N	Seguimiento	Caída FEV <sub>1</sub> (meses) (ml/año)
PiZZ índice y no índice	Buist et al	1983	FEV	26		< 30% 52 NR 45 ± 8 30-65% 30 NR 111 ± 102 > 65% 22 NR 42 ± 52
PiZZ índice y no índice	Janus et al	1985	Fumadores	20		7 12-144 317 ± 80 Ex fumadores 6 12-144 61 ± 43 No fumadores 7 12-144 80 ± 38
PiZZ índice	Brantly et al	1988	Global	23		24 32 51 ± 82 FEV <sub>1</sub> < 30% 17 35 51 ± 81 30-65% 5 25 40 ± 109 > 65% 2 23 71 ± 5
PiZZ índice y no índice	Wu y Eriksson	1988	Fumadores	16		40 36 61 ± 170 Ex fumadores 22 36 81 ± 70 No fumadores 18 36 61 ± 100
PiZZ índice y no índice	Seersholm et al	1995	Global	21		161 NR 81 ± 94 Índice 113 NR 88 ± 99 No índice 48 NR 63 ± 87 Fumadores 43 NR 132 ± 105 Ex fumadores 100 NR 58 ± 80 No fumadores 18 NR 86 ± 107 No fumadores 11 NR 36 ± 50 y no índice
PiZZ índice	Seersholm et al	1998	Global	24		97 70 74 ± 59 FEV <sub>1</sub> < 30% 27 70 31 ± 36 30-65% 58 70 83 ± 49 > 65% 12 70 140 ± 83
PiZZ índice y no índice	NHLBI (AAT Deficiency Registry FEV Study Group) <sup>25</sup>	1998	Global	277		12-82 56 ± 86 < 35% 99 12-82 44 ± 99 35-49% 26 12-82 94 ± 79 50-79% 40 12-82 84 ± 93 > 80% 152 12-82 39 ± 75
PiZZ índice y no índice	Piitulainen et al	1999	Fumadores	22		46 66 70 (58-82) Ex fumadores 35 66 41 (36-48) No fumadores 21 66 47 (41-53)

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

PiZZ con FEV<sub>1</sub> bajo que entre los PiZZ con FEV<sub>1</sub> normal<sup>13</sup>. Estudios recientes indican la existencia de mutaciones genéticas que podrían actuar modificando la historia natural de los sujetos PiZZ. Se ha demostrado un aumento significativo de un polimorfismo en el gen de la sintetasa del óxido nítrico endotelial (C774T) en individuos PiZZ con un FEV<sub>1</sub> < 35%<sup>28</sup>. Rodríguez et al<sup>29</sup> encuentran un aumento de la frecuencia de polimorfismos en la glutatión S-transferasa P1 (GST P1-105Val) en pacientes con déficit de AAT que, junto a la edad y el tabaquismo, explicarían el 41% de la variabilidad del FEV<sub>1</sub> encontrada en estos pacientes.

La medida de la densidad pulmonar mediante tomografía computarizada (TC) también se ha utilizado como marcador pronóstico en pacientes con déficit de AAT, y su disminución se relaciona con un incremento significativo de la mortalidad a los 5 años<sup>30</sup>. Otro factor que se ha asociado de forma independiente a la supervivencia en individuos con déficit de AAT es el índice de masa corporal, con un aumento de la mortalidad en individuos con un índice de masa corporal inferior a 20<sup>31</sup>.

En resumen, el tabaco es el elemento clave en la historia natural de los pacientes con déficit de AAT. El declive del FEV<sub>1</sub> y la mortalidad están directamente influidos por la cantidad de tabaco consumido. Los pacientes que dejan de fumar consiguen reducir la caída del FEV<sub>1</sub>, pero ésta no alcanza las cifras normales detectadas en individuos no deficitarios. Otros factores que condicionan la evolución de la enfermedad pulmonar son la exposición a irritantes profesionales, algunas ocupaciones de riesgo, la presencia de sibilancias, las infecciones respiratorias (en especial las neumonías) y un índice de masa corporal inferior a 20. Existe también un factor de origen genético que condiciona una acumulación de casos índice en determinadas familias. Los individuos PiZZ no fumadores, no casos índice y que no presentan otros factores de riesgo pueden tener una expectativa de vida similar a la de la población general<sup>1,3,2</sup>.

#### *Déficit intermedio de la AAT: riesgos de los heterocigotos y otros fenotipos*

Los alelos S y Z son los más comúnmente asociados con un déficit intermedio de AAT. Los fenotipos MS y MZ, presentes en las poblaciones caucásicas en un 10% y 3%, respectivamente<sup>33</sup>, son los que con mayor frecuencia causan un déficit intermedio de AAT y en la actualidad hay una gran controversia sobre si confieren una mayor susceptibilidad que los MM para desarrollar enfisema y EPOC<sup>34</sup>. Aunque la mayoría de los estudios no han demostrado una mayor prevalencia de síntomas respiratorios o de EPOC en individuos PiMZ no fumadores, 2 estudios realizados en la población general demuestran que dicho fenotipo se asocia con una caída más rápida del FEV<sub>1</sub> comparado con individuos MM<sup>35,36</sup>. Estudios de casos y controles indican un incremento de la prevalencia de individuos PiMZ en los pacientes con EPOC frente al grupo control, y datos del NHLBI Lung Health Study muestran una caída más rápida del FEV<sub>1</sub> en fumadores con fenotipo MZ con un riesgo incrementado para EPOC<sup>36,37</sup>.

El fenotipo SS, que da lugar a concentraciones de AAT del 60% de las variantes normales, no se ha relacionado con EPOC<sup>38</sup>. Los individuos heterocigotos SZ, que tienen concentraciones de AAT del 40% del valor normal, son poco frecuentes (< 1%) y presentan una mayor prevalencia de EPOC si son fumadores. El grado de afectación funcional sería menor que en los sujetos PiZZ<sup>39,40</sup>. En la tabla I se muestra el rango de niveles de AAT para cada fenotipo y el riesgo asociado de enfisema.

#### **Diagnóstico clínico**

##### *Sospecha diagnóstica*

El DAAT puede sospecharse ante diversos cuadros clínicos. Algunos presentan la forma clásica de un adulto joven, fumador o no, con disnea progresiva y enfisema evolucionado; otros se diagnostican en edades más avanzadas tras años de clínica de EPOC con enfisema, y otros están asintomáticos y se diagnostican en los estudios familiares o en cribados epidemiológicos o por la presencia de alteración hepática en la infancia.

Aunque es la enfermedad hereditaria más frecuente diagnosticada en adultos, el hecho de que se inicie de forma tan variada, y que sólo la presente el 1-2% de enfisemas, son algunas de las causas del desconocimiento por parte de muchos médicos, que olvidan solicitar las concentraciones séricas de AAT en muchos enfermos con EPOC o no saben cómo realizar el diagnóstico o dónde o cómo remitirlos para confirmar aquél. Esto provoca en todo el mundo un notable infradiagnóstico de esta alteración genética. En España se calcula un promedio de 10 años entre el diagnóstico de EPOC y el del déficit<sup>41</sup> y en Estados Unidos de 7,2 años, y antes de llegar al diagnóstico en un 43% de los casos se había consultado a 3 médicos y en un 12% a más de 6<sup>42</sup>.

Según los datos actuales del Registro Español, en nuestro país se han diagnosticado unos 500 pacientes con fenotipo ZZ, lo que representa un 4% de los 12.000 casos que se calcula que debe haber en España<sup>10,43</sup>. Estos mismos porcentajes se han diagnosticado en Estados Unidos o en el Reino Unido, y únicamente en Dinamarca se han diagnosticado el 28% de los casos esperados.

La importancia del diagnóstico precoz de esta alteración genética se basa en que permite de forma más precoz hacer un esfuerzo especial en la deshabituación tabáquica, que es determinante en el pronóstico de la enfermedad, tratar los síntomas del enfisema y las agudizaciones, realizar estudios familiares para diagnosticar otros casos de forma precoz y dar consejo genético. También se puede iniciar un tratamiento sustitutivo en los casos en que esté indicado.

##### *Clínica y pruebas complementarias*

Los enfermos adultos suelen presentarse con los síntomas habituales de la EPOC pero de inicio más precoz: tos, expectoración, disnea y agudizaciones frecuentes, aunque el síntoma capital es la disnea progresiva. Un 60% de los ZZ no fumadores inician los primeros síntomas a los 40 años y un 90% a los 50, aunque los fumadores inician antes la clínica. Por tanto, en muchos casos

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

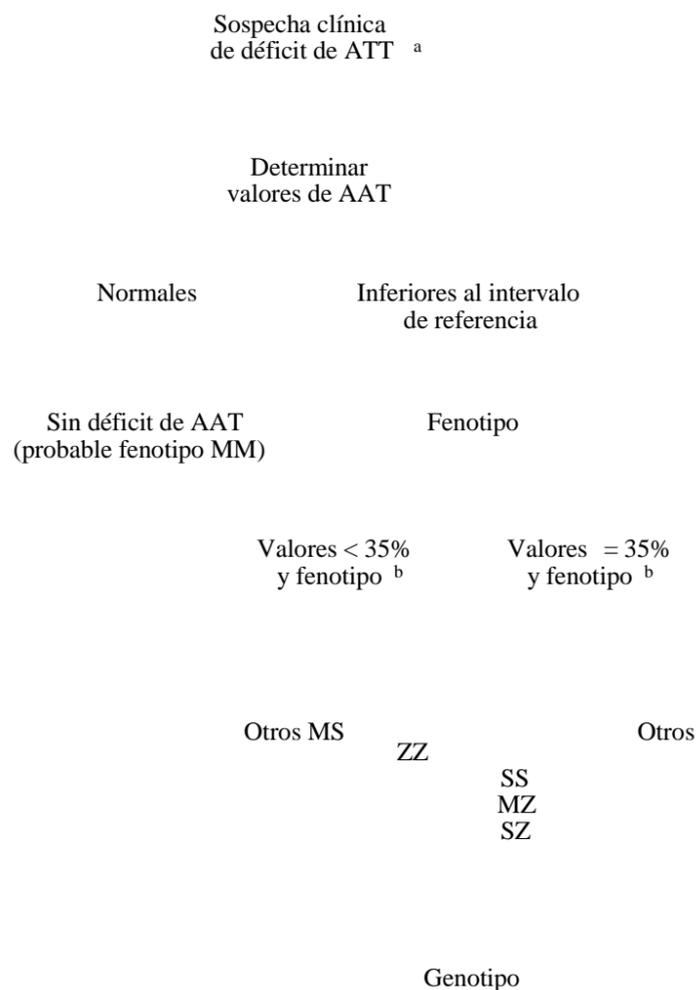


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico del déficit de alfa-1-antitripsina (AAT).  
<sup>a</sup> Véase tabla IV. <sup>b</sup> Porcentaje respecto al límite inferior del intervalo de referencia.

se hace difícil diferenciarlos de otras causas de EPOC si no se piensa en solicitar la determinación de AAT.

La radiografía y la TC de tórax muestran un enfisema panlobular difuso de predominio en bases. No son habituales las grandes bullas. Una cuarta parte de los casos tiene bronquiectasias asociadas, porcentaje similar al de las series de EPOC<sup>44</sup>. La función respiratoria puede variar, pero la mayoría tiene un patrón obstructivo con descenso del FEV<sub>1</sub> y del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC a unos valores más pronunciados de los esperados por el grado de tabaquismo. También se observa un incremento del volumen residual, hiperinsuflación y descenso de la di-

TABLA IV  
 Candidatos para determinar valores de AAT

1. EPOC
2. Adultos con bronquiectasias
3. Asma del adulto parcialmente reversible
4. Familiares consanguíneos de individuos con déficit conocido de AAT
5. Clínica de disnea y tos crónica en muchos miembros de una familia
6. Hepatopatía de causa desconocida
7. Disminución del pico de alfa-1 proteína en el proteinograma
7. Paniculitis o vasculitis multiorgánica de causa desconocida

AAT: alfa-1-antitripsina; EPOC enfermedad pulmonar obstructiva.

fusión. Algunos enfermos tienen una prueba broncodilatadora positiva que a veces se asocia con clínica de asma. La hiperreactividad bronquial asociada al fenotipo ZZ ensombrece el pronóstico de estos enfermos.

Durante las agudizaciones se han observado cifras más elevadas de los marcadores inflamatorios IL-8 y del leucotrieno B4 que en las exacerbaciones de la EPOC sin DAAT, lo que podría explicar que las agudizaciones sean frecuentes y pueden ser más graves y prolongadas<sup>45</sup>.

Algunos individuos homocigotos ZZ inician su sintomatología con una alteración hepática en la primera infancia. Desarrollan una colestasis de gravedad variable, con ictericia y elevación de enzimas hepáticas, y en algunos casos puede evolucionar a una cirrosis con insuficiencia hepática que provoca la muerte si no se intenta un trasplante hepático. Esta afectación hepática se produce por acumulación de la variante Z de la AAT en los hepatocitos, aunque no se sabe por qué sólo una pequeña proporción de homocigotos puede experimentar enfermedad. En la edad adulta la mayoría de los enfermos presenta una función hepática normal.

Otra forma clínica más infrecuente es la paniculitis con nódulos subcutáneos eritematosos y dolorosos generalizados y que pueden ulcerarse.

Para llegar a un diagnóstico de seguridad en los casos sospechosos, se pueden seguir los pasos de un algoritmo (fig. 2).

#### Estudios genéticos familiares y cribados poblacionales

La determinación genética en personas con clínica que hace sospechar el DAAT debe realizarse siempre. Las personas no fumadoras ni asmáticas, que presentan disnea y alteración de las pruebas de función respiratoria y los fumadores con alteración de la función pulmonar antes de los 40 años serían los principales candidatos a DAAT. Sin embargo, con estos únicos criterios no se diagnosticarían muchos otros enfermos con una presentación más atípica. Por este motivo, en un consenso patrocinado por la OMS en 1997, se recomendó que a todos los pacientes con EPOC se les realizara, por lo menos una vez en la vida, una determinación de las concentraciones de AAT, lo que también se incluye en las recomendaciones de la ATS y el ERS<sup>1,46</sup>. Por tanto, siempre estaría indicada la determinación una vez en la vida de las concentraciones séricas de AAT a diversos grupos de personas que presenten, además de EPOC, alguna de las enfermedades que se recogen en la tabla IV.

La determinación del fenotipo estaría indicada en las personas con valores bajos de AAT y la secuenciación genotípica sólo debería hacerse cuando existe discordancia entre la concentración de AAT y el fenotipo (tabla V).

Antes de la realización de estudios genéticos poblacionales hay que valorar los beneficios: diagnóstico precoz, medidas preventivas, consejo genético y tratamientos específicos; y los potenciales inconvenientes: psicológicos, sociales o laborales para los enfermos y el coste económico y el rigor científico del estudio.

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

Existirían 2 motivos para determinar las concentraciones séricas de AAT y el fenotipo en grupos de población sana:

*1. Estudio en personas predisuestas.* Serían personas sin síntomas específicos pero con alta probabilidad de presentar la alteración genética. Se trata principalmente de los familiares consanguíneos. El riesgo de ser homocigoto PiZZ en los hijos de 2 heterocigotos con un alelo Z es del 25%, y los hijos de un homocigoto ZZ y un heterocigoto serán todos PiZZ o portadores de un alelo Z. Por tanto, no hay que esperar a establecer el diagnóstico cuando aparezcan síntomas hepáticos o de enfisema, y siempre debe realizarse el estudio de los familiares consanguíneos de los enfermos homocigotos ZZ, de los heterocigotos MZ y SZ o de los portadores de alelos raros deficientes <sup>47</sup>.

*2. Cribados de población general.* Son estudios para determinar la prevalencia del déficit en poblaciones diversas. El cribado de recién nacidos o de la población general sólo debería hacerse para conocer la prevalencia poblacional o geográfica cuando se supone que es alta, hay un importante infradiagnóstico y una elevada prevalencia de fumadores.

Sólo deben realizarse a través de registros o sociedades científicas, y requieren un diseño supervisado por expertos y una adecuada información a los participantes, tanto antes como después de conocer los resultados <sup>1,48</sup>.

Se determinarán las concentraciones de AAT y, si son inferiores a unos valores predeterminados, se investigará el fenotipo.

En todos estos cribados familiares o de poblaciones, cuando se diagnostique un caso deficitario con fenotipo concordante, deberá analizarse con radiografía de tórax, estudio funcional respiratorio y analítica hepática. Se completará con el estudio de sus consanguíneos. Todos los casos identificados de incluirán en el Registro Nacional.

Siempre hay que tener en cuenta la gran diferencia que existe, tanto en la expresión clínica como en el pronóstico, entre los casos-índice, que son los enfermos que se diagnostican por sospecha clínica, y los casos que se descubren en los estudios familiares o los cribados de población general que suelen estar asintomáticos y tienen un mejor pronóstico a largo plazo, sobre todo si siguen las medidas higiénicas preventivas <sup>49</sup>.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de déficit se realiza en suero mediante la determinación cuantitativa de AAT y la identificación del fenotipo de AAT. El análisis molecular del gen de la AAT o genotipo es el método de referencia para la identificación de las variantes alélicas poco frecuentes. Esta última determinación se realiza en sangre total utilizando EDTA como anticoagulante.

#### Determinación de la concentración sérica de la AAT

La inmunonefelometría cinética es el método más comúnmente utilizado para la determinación de los valo-

TABLA V  
Candidatos para determinar fenotipo y genotipo

#### Fenotipo

1. Individuos con concentraciones de AAT inferiores a la normalidad
2. Familiares consanguíneos de enfermos con AAT
3. Parejas de individuos con fenotipos con 1 o 2 alelos Z, antes de tener hijos

#### Genotipo

1. Discordancias entre valores bajos de AAT y fenotipos teóricamente no deficitarios

TABLA VI  
Normativa de toma de muestras para la determinación de la concentración de alfa-1-antitripsina y del fenotipo

- Extracción de 5 ml de sangre sin anticoagulante
- Centrifugar y separar el suero
- Fracccionar el suero en alícuotas de 500 µl (tubos de plástico)
- El análisis debe efectuarse, en lo posible, en muestras de suero frescas
- En caso de no procesarse inmediatamente, las muestras se conservarán un máximo de una semana a 4-8 °C o congeladas a -20 °C
- Evitar congelaciones y descongelaciones repetidas
- Las muestras que se remitan al laboratorio central del Registro deben enviarse congeladas y en tubos de plástico herméticamente cerrados

Nota: Las condiciones de almacenamiento influyen en el resultado, en particular para la identificación de la alfa-1-antitripsina PiZ, que puede degradarse.

res séricos de AAT. Esta técnica de cuantificación se basa en la formación de inmunocomplejos insolubles entre la proteína y los anticuerpos anti-AAT. Si durante este proceso se hace incidir un rayo de luz intenso, éste es dispersado por las partículas que precipitan y la intensidad de la radiación dispersada es proporcional a la cantidad de antígeno presente en la muestra de suero. El análisis debe de efectuarse, en lo posible, en muestras de suero frescas o congeladas a -20 °C, evitando congelaciones y descongelaciones repetidas (tabla VI).

Para una buena interpretación de la determinación, cada laboratorio debe haber determinado previamente los valores normales de AAT en muestras de suero obtenidas de población sana. Los valores de referencia de la concentración de AAT para muestras de suero de personas adultas sanas son de 103-200 mg/dl <sup>50</sup>. Las cifras de AAT en la población infantil son inferiores a las de la población adulta. Los resultados de la determinación cuantitativa pueden también expresarse en unidades micromolares, la conversión a µM se realiza multiplicando la concentración en mg/dl por 0,1923.

La determinación sérica de la AAT constituye la base del diagnóstico del déficit congénito. Valores por debajo del 35% de la normalidad indican posibilidad de estado homocigoto PiZZ.

Para la interpretación del resultado de una determinación cualitativa aislada, hay que tener en cuenta que al ser la AAT un reactante de fase aguda, los procesos in-

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

TABLA VII  
**Normativa de toma de muestras para la determinación del genotipo de la alfa-1-antitripsina**

Extracción de 1 ml de sangre utilizando como anticoagulante EDTA  
 No centrifugar  
 Fraccionar la sangre en alícuotas de 500 µl (tubos de plástico)  
 Las muestras pueden conservarse a temperatura ambiente o a 4-8 °C  
 En caso de no procesarse inmediatamente, las muestras se conservarán a 4-8 °C o congeladas a -20 °C  
 Las muestras que se remitan al laboratorio central del Registro deben enviarse congeladas y en tubos de plástico herméticamente cerrados

fecciosos o inflamatorios pueden alterar la determinación, de manera que se pueden detectar valores normales o altos en pacientes con déficit moderado. También se han descrito valores elevados de AAT durante el embarazo y después del consumo de anticonceptivos orales. Por eso el diagnóstico del DAAT se debe basar en los resultados de la determinación de la concentración de AAT y de la identificación del fenotipo.

#### *Determinación de los fenotipos de la AAT*

El gen de la AAT presenta un gran polimorfismo, lo que explica el elevado número de variantes proteicas o fenotipos. Estas variantes se deben en su mayoría a la mutación de una base en la cadena de ADN, lo que se traduce en la sustitución de un aminoácido por otro y en la modificación de la carga proteica.

El método más ampliamente utilizado para la identificación de las variantes proteicas es el IEF. Esta técnica consiste en la separación electroforética de las proteínas, de acuerdo con su punto isoeléctrico, en un gel de acrilamida/bisacrilamida y en un gradiente de pH de 4,2-4,5. Siempre que sea posible, el análisis debe efectuarse en muestras de suero frescas o congeladas a -20 °C, evitando congelaciones y descongelaciones repetidas. Las condiciones de almacenamiento son muy importantes, ya que influyen en el resultado, en particular para la identificación de la AAT de fenotipo PiZ, los antígenos del cual son muy lábiles y puede degradarse.

La determinación del fenotipo es el método requerido para confirmar el DAAT. Está indicada en los casos con valores de AAT inferiores al rango de normalidad o en los que presenten valores cercanos al límite inferior de este intervalo; estos últimos casos podrían corresponder a un fenotipo MS, SS o MZ. Al igual que se ha comentado para los valores de referencia de AAT, es preciso establecer los valores propios de referencia de la concentración de AAT de cada uno de los fenotipos mayoritarios, así como conocer los fenotipos prevalentes en el área geográfica donde se realizan los estudios. En la tabla I se presentan los resultados de la relación entre el fenotipo y la concentración de AAT. Se observa que los individuos con fenotipo PiMM y PiMS son los que presentan las concentraciones séricas más elevadas de AAT y no hay solapamiento entre la concentración de AAT de los fenotipos PiMM o PiMS o PiSS (poco deficitarios) con la de los fenotipos PiSZ o PiZZ. Únicamente

existe solapamiento entre la concentración de AAT de los fenotipos deficitarios PiSZ y PiZZ.

#### *Determinación del genotipo de la AAT*

El análisis molecular del gen de la AAT es el método de referencia para identificar las variantes alélicas poco frecuentes relacionadas con el déficit congénito de AAT o para la caracterización de variantes nuevas<sup>51-53</sup>. Asimismo, es el método más apropiado para identificar las variantes nulas. La determinación se aplica también para el estudio de los casos en los que no existe concordancia entre la concentración de AAT y el fenotipo; sería el caso, por ejemplo, de un paciente con fenotipo normal PiMM y que, sin embargo, presentase un déficit de AAT. Probablemente, se trataría de una variante proteica de AAT con un punto isoeléctrico similar al de la variante PiMM, que por esta razón no se podría catalogar mediante la técnica de fenotipificación.

La determinación se lleva a cabo a partir de sangre total, utilizando etilendiaminotetraacetato (EDTA) como anticoagulante. Las muestras pueden conservarse a 4 °C durante 48 horas después de realizada la extracción, o almacenarse a -20 °C en caso de que no se procesen inmediatamente (tabla VII). El método más utilizado consiste en realizar una extracción de ADN a partir de las células mononucleares, seguida de su amplificación mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la secuenciación cíclica de los productos de la PCR. Para esta determinación, es preciso realizar un estudio completo de las secuencias de ADN de los 4 exones del gen que codifica la AAT, así como de las secuencias de los intrones correspondientes<sup>54</sup>.

#### *Otras determinaciones*

##### *Determinación de la capacidad de la AAT para inhibir la elastasa de los neutrófilos*

La acción inhibitoria antielastasa está en relación con la concentración de la AAT, de manera que a mayor cantidad de AAT circulante más efecto inhibitorio. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar valores normales o elevados de AAT y poca actividad antielastasa debido a que no toda la proteína es activa. Estos casos están asociados a la AAT oxidada, degradada o con poca capacidad de unión a los neutrófilos.

La determinación de la actividad está indicada principalmente en los siguientes casos: en el estudio de los pacientes con EPOC en los que se sospeche DAAT a pesar de detectarse un valor normal de AAT, para conocer si en la fase de agudización de la EPOC el incremento de AAT es proporcional a la actividad antielastasa, y en general para valorar la implicación del DAAT en la gravedad de la enfermedad pulmonar, ya que muchas veces la concentración no guarda relación con la evolución clínica.

El método para determinar la capacidad inhibitoria antielastasa consiste en incubar muestras de suero con un exceso de elastasa y en valorar la elastasa residual. La actividad antielastasa será mayor en los casos en que se detecte una concentración baja de elastasa residual.

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

*Evaluación del funcionalismo hepático*

La evaluación del funcionalismo hepático en los casos con DAAT se realiza mediante las determinaciones de ALT, AST, bilirrubina, albúmina y pruebas de coagulación.

*Diagnóstico de déficit mediante el análisis del proteinograma sérico*

El diagnóstico de déficit mediante la observación de la reducción o ausencia de la banda de las globulinas alfa-1 en el proteinograma sérico está en desuso; se trata de un método poco sensible y específico, y que requiere siempre la confirmación del resultado mediante los análisis cuantitativo y cualitativo de la AAT <sup>55</sup>.

*Cribado del déficit de la AAT en muestras de sangre seca en papel*

Las muestras de sangre seca en papel son especialmente útiles para el cribado y diagnóstico de las enfermedades genéticas. La obtención de las muestras es mínimamente invasiva y son fáciles de almacenar y enviar al laboratorio de referencia donde están centralizadas las determinaciones.

La determinación se realiza a partir de sangre capilar, por punción estéril del pulpejo del dedo. Las gotas de sangre se aplican sobre discos de papel que se dejan secar a temperatura ambiente antes de enviarse por correo al laboratorio central del estudio <sup>56</sup> (tabla VIII).

En los protocolos establecidos se determina habitualmente la concentración de AAT mediante nefelometría cinética<sup>57</sup> y los genotipos deficitarios más frecuentes S y Z mediante PCR a tiempo real <sup>54</sup>. Hay que tener en cuenta que la determinación en sangre seca es un método de cribado y, como tal, todos los casos diagnosticados de déficit deben estudiarse en muestras de suero, realizando las determinaciones de AAT y fenotipo <sup>48</sup>.

**Importancia de los registros: Registro Español y AAT Deficiency Internacional Registry**

Los registros de pacientes fueron creados por la necesidad de recoger información de grupos amplios de pacientes dada la escasa prevalencia del DAAT. El Registro Danés se fundó en 1978 y en 1994 incluía más de 500 individuos. En Suecia, país pionero en el estudio de esta enfermedad, el registro se fundó en 1991 y en diciembre de 1994 incluía a 665 personas. Sin embargo, el mayor interés por los registros se inició con la disponibilidad del tratamiento sustitutivo, ya que muy pronto se llegó a la conclusión de que no se podría realizar un ensayo clínico sobre la eficacia a largo plazo del tratamiento. En este contexto, algunos registros aparecieron como una alternativa a este ensayo al comparar la evolución de amplias cohortes con y sin tratamiento sustitutivo. Los principales registros creados con esta finalidad fueron el alemán, que se inició en 1989 y que en 1995 recogía información de 443 pacientes de 25 centros, y el registro del NHLBI, que se inició en 1988, incluyendo hasta octubre de 1992 a 1.129 pacientes procedentes de 37 centros de Estados Unidos y Canadá <sup>25</sup>.

TABLA VIII

**Normativa de toma de muestras para las determinaciones en sangre seca en papel**

Lavar y secar las manos. Limpiar el pulpejo del dedo con una gasa estéril impregnada de alcohol, dejar secar el alcohol durante unos 15 segundos y después pinchar con una lanceta

Cuando la sangre empiece a fluir, dejar caer cada gota de sangre sobre cada uno de los 3 círculos impresos en el papel, de forma que la gota llene toda la superficie del círculo y empape completamente el papel (mancha visible por detrás). Es muy importante también dejar secar las muestras a temperatura ambiente antes de meterlas en el sobre impermeable y enviarlas cuanto antes al laboratorio central.

Siguiendo estas recomendaciones aseguramos el perfecto estado de las muestras para posteriormente proceder a su procesamiento en el laboratorio, tanto para la cuantificación como para el estudio del genotipo

El Registro Español se fundó en 1993 <sup>58</sup> y, dado el pequeño número de pacientes que se esperaba reclutar, sus propósitos iniciales fueron: *a)* conocer las características y la frecuencia del déficit de AAT en España; *b)* establecer normativas adaptadas a nuestro país sobre el tratamiento y el seguimiento de pacientes con el déficit; *c)* ofrecer información a los médicos que tratan a estos pacientes en toda España; *d)* incrementar el conocimiento y el interés por esta “no tan rara” enfermedad e intentar disminuir el infradiagnóstico o el retraso en el conocimiento del déficit, y *e)* ofrecer soporte técnico para la determinación del fenotipo Pi y, si es necesario, del genotipo en los individuos con sospecha de déficit de AAT.

En 1997 se constituyó el AAT Deficiency International Registry (AIR) como una iniciativa europea auspiciada por la European Respiratory Society (ERS), pero de alcance más amplio, ya que junto a países europeos como el Reino Unido, Suecia, Dinamarca, Países Bajos, España, Italia, Suiza y Alemania, incluye también representantes de Nueva Zelanda, Australia, Sudáfrica, Argentina, Brasil y Canadá <sup>59</sup>. Es posible que este registro sea la plataforma de amplias iniciativas destinadas a conocer mejor la historia natural de la enfermedad y, tal vez, el estímulo para realizar ensayos clínicos definitivos sobre la eficacia del tratamiento sustitutivo. Sin duda, iniciativas como los registros nacionales e internacionales son la única posibilidad de reclutar un número suficiente de pacientes para avanzar en el conocimiento del déficit de AAT<sup>60</sup>.

El registro de los pacientes deficitarios (PiZZ, variantes deficitarias raras y PiSZ) se realizará a través de la web de SEPAR ([www.separ.es/air](http://www.separ.es/air)). El Registro Español de pacientes con déficit de AAT se encuentra dentro del área Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño (IRTS) y se puede acceder desplegando la pestaña de “Áreas de Trabajo”. En la página web del Registro Español de déficit de AAT podemos encontrar información general del Registro, de los coordinadores del Registro y responsables de diferentes comunidades autónomas, acceso al laboratorio central del Registro y

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA



Fig. 3. Página inicial del Registro Español de pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina. Disponible en: [http://db.separ.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/separ/air.baseline\\_pack\\_3.indice?p\\_origen=34](http://db.separ.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/separ/air.baseline_pack_3.indice?p_origen=34)

a publicaciones. También existen *links* con otras webs médicas y de asociaciones de enfermos. El registro de pacientes se realizará mediante acceso personal. Para ello solicitaremos claves y en unos días recibiremos “usuario” y “clave” para nuestro acceso personal (tabla IX y fig. 3).

En la tabla X se recogen las pruebas que deberemos realizar de forma periódica. Cada 6 meses actualizaremos los datos de nuestros pacientes en la web del Registro rellenando las hojas electrónicas de seguimiento para lo que utilizaremos nuestro acceso específico.

TABLA IX  
Pacientes que deben registrarse

ZZ  
SZ  
Variantes deficientes más raras

### Tratamiento sustitutivo

#### *Fundamentos del tratamiento sustitutivo.*

#### *Eficacia bioquímica*

El tratamiento médico de los pacientes con enfisema por DAAT debe comprender las medidas farmacológicas y no farmacológicas comunes a los pacientes con EPOC sin DAAT<sup>61, 62</sup>. Desde 1987 se dispone de AAT purificada procedente de plasma de donantes para administración intravenosa. La sustancia infundida se ha demostrado que mantiene su actividad enzimática en plasma y en lavado broncoalveolar; además su actividad pulmonar se correlaciona de forma directa con su concentración plasmática, lo que permite monitorizar el tratamiento a través de la determinación de las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario ( $C_{min}$ ), también llamadas concentraciones valle, que se

TABLA X  
Seguimiento del paciente en tratamiento sustitutivo con AAT

Prueba	Periodicidad
Espirometría con TBD	Semestral
Volúmenes pulmonares estáticos	Anual
Prueba de transferencia del CO	Anual
Gasometría arterial y pruebas de esfuerzo	Según la clínica y los resultados de las pruebas anteriores
Determinación de enzimas hepáticas	Anual
Radiografía de tórax	Bianual o si aparecen nuevos síntomas
Tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax	En el estudio diagnóstico inicial y repetir sólo si hay criterios clínicos que lo justifiquen
Serologías VHB, VHC, VIH	No hay pruebas de transmisión de agentes virales, por lo que no se recomiendan de forma sistemática

AAT: alfa-1-antitripsina; VHB: virus de la hepatitis B; VHC virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

corresponden con las concentraciones obtenidas antes de la siguiente dosis tras las necesarias para alcanzar el estado estacionario <sup>63</sup>. A partir de estudios epidemiológicos, se ha considerado que la  $C_{min}$  de 0,8 g/l determinados por inmunodifusión radial o 0,5 g/l por nefelometría son capaces de proporcionar una protección adecuada al pulmón comparado con individuos normales no fumadores <sup>1</sup>. Como la vida media de la AAT infundida es de 4-5 días, las primeras pautas de administración ensayadas tuvieron una periodicidad semanal <sup>63</sup>. Aun en la actualidad, la pauta recomendada en ficha técnica es de 60 mg/kg/semana. No obstante, debido al evidente inconveniente de la administración semanal del tratamiento de por vida, se han ensayado otras pautas cada 14, 21 y 28 días. Los resultados de estas distintas pautas de administración desde el punto de vista bioquímico se recogen en la tabla XI.

*Eficacia clínica*

Existe un único ensayo clínico que comparó el tratamiento con AAT humana a dosis de 250 mg/kg/28 días con placebo con un diseño aleatorizado y doble ciego. El estudio incluyó a 58 pacientes tratados durante 3 años y no mostró diferencias significativas en la evolución de la función pulmonar, pero los pacientes que recibieron AAT presentaron una pérdida anual de densidad pulmonar medida por TC de 1,50 g/l comparado con 2,57 g/l en los que recibieron placebo ( $p = 0,07$ ) <sup>64</sup>.

El resto de los datos que se conocen sobre la efectividad del tratamiento sustitutivo deriva de estudios comparativos de seguimiento. Estos estudios han observado una disminución significativa en la caída del FEV<sub>1</sub> en pacientes con un FEV<sub>1</sub> del 30-60% <sup>65,66</sup>. Además, datos del registro NHLBI en Estados Unidos sobre 1.048 pacientes seguidos durante 3,5-7 años han observado una reducción significativa del 36% en la mortalidad en los pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo de forma continuada o intermitente comparados con los que no recibían tratamiento ( $p = 0,02$ ) <sup>25</sup>.

Un efecto interesante del tratamiento sustitutivo es la posible protección frente a las infecciones bronquiales, importante también por la elevada prevalencia de bronquiectasias en esta población <sup>67</sup>. Los resultados de un trabajo observacional sugieren que los pacientes reducen la frecuencia de agudizaciones tras iniciar tratamiento sustitutivo <sup>68</sup>. Este hecho puede estar en relación con la restitución bronquial del estado de desequilibrio proteasa/antiproteasa y de inflamación en los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo <sup>69</sup>.

El efecto del tratamiento sustitutivo en los pacientes graves (FEV<sub>1</sub> < 30%) es difícil de observar debido a que estos pacientes fallecen o son sometidos a trasplante pulmonar antes de poder completar un seguimiento suficientemente prolongado. En el caso de los pacientes leves (FEV<sub>1</sub> > 60%) tampoco es posible evaluar el efecto del tratamiento, ya que existe un sesgo por indicación. El escaso número de pacientes que recibe tratamiento

TABLA XI  
Eficacia bioquímica de la infusión de AAT en diferentes regímenes de tratamiento intravenoso

Autor	N AAT sérica, Método	Dosis mg/dl	Resultados* (DE)
Wewers <sup>63</sup>	21	30 (1) IDR 60 mg/kg/7 días	$C_{min} = 126$ mg/dl (DE = 1) con aumento de actividad antielastasa en suero y BAL
Schwaiblmair <sup>77</sup>	20	43 (4) IDR 60 mg/kg/7 días C > 3.000 dosis	$C_{min} > 100$ mg/dl durante 36 meses
Schmidt <sup>78</sup>	20	18 (3,2) IDR 60 mg/kg/7 días A los 6 meses todos con C	$C_{min} > 80$ mg/dl
Wencker <sup>66</sup>	443	33 (22) NF 60 mg/kg/7 días C > 58.000 infusiones	$C_{min}$ siempre > 80 mg/dl, media 95 mg/dl
Barker <sup>79</sup>	21	67 (15) NF 120 mg/kg/14 días Tras 9 dosis, C	$C_{min} > 80$ mg/dl hasta el día 8 y > 70 mg/dl hasta el día 10 en todos. $C_{min} > 70$ mg/dl en el día 14 sólo en 1 caso
Miravittles <sup>41</sup>	6	25 (4) NF 240 mg/kg/28 días En 3 casos C > 250 infusiones Otros 3 presentaron C	entre 45 y 46 mg/dl. $C_{min}$ entre 35 y 36 mg/dl
Hubbard <sup>70</sup>	9	35 (10) IDR 250 mg/kg/28 días Tras una dosis, C	$C_{min} > 80$ mg/dl durante 21 días. Tras 12 meses $C_{min} > 80$ mg/dl durante 25 días. $C_{min}$ media a los 28 días 67 mg/dl (DE = 10)
Dirksen <sup>64</sup>	26	32 (8) NF 250 mg/kg/28 días C	$C_{min} > 80$ mg/dl durante 23-24 días
De la Roza <sup>74</sup>	7	(PK) 24 (1) NF Varios regímenes C	$C_{min} > 50$ mg/dl con dosis de 50 y 60 mg/kg/7 días y de 120 mg/kg/14 días. Dosis de 250 mg/kg/28 días logran $C_{min} > 50$ mg/dl durante sólo 22 días. Dosis de 180 mg/kg/21 días pueden mantener $C_{min} > 50$ mg/dl durante 85% del tiempo
Vidal <sup>75</sup>	7	(PK) 36 (3) NF Varios regímenes Pautas de 60 mg/kg/semana y de 120 mg/kg/14 días consiguen	$C_{min} > 50$ mg/dl en el 100% de pacientes. Dosis de 180 mg/kg/21 días consiguen $C_{min} > 50$ mg/dl en el 76% de pacientes

\*Todos los valores referidos se refieren a valores valle, antes de la siguiente dosis.

AAT: alfa-1-antitripsina; BAL: lavado broncoalveolar;  $C_{min}$ : concentración mínima en estado estacionario; IDR: inmunodifusión radial; NF: nefelometría. Se considera que el dintel protector es de 80 g/l por IDR y 50 g/l por NF (1); PK: modelo farmacocinético de AAT infundida.

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

en este estadio precoz son casos índice con síntomas especialmente graves o con una pérdida acelerada de función pulmonar, mientras que sus comparadores sin tratamiento suelen ser casos no índice que no reciben tratamiento precisamente por no tener síntomas o por mantener una función pulmonar estable<sup>25,66</sup>.

Los principales estudios que han evaluado la eficacia o efectividad del tratamiento sustitutivo se resumen en la tabla XII.

### Seguridad

La infusión de AAT humana por vía intravenosa para el tratamiento crónico del enfisema por DAAT es un tratamiento que ha demostrado ser muy seguro. Las primeras experiencias se iniciaron en 1987 sin observarse reacciones agudas<sup>63</sup>. Se debe destacar que no se han observado reacciones secundarias a sobrecarga de proteína tras la administración periódica a largo plazo de grandes dosis en administración a intervalos mensuales<sup>41,64,70</sup>. La mayor base de datos de efectos adversos es la del registro NHLBI, la frecuencia de efectos adversos fue de 0,02 por paciente y mes, pero sólo un 9% se consideró grave y sólo un 1,7% requirió atención en urgencias o ingreso hospitalario. Hasta el 85% de los pacientes no presentó ningún efecto adverso. Los más frecuentes fueron cefalea (47%), vértigo (17%), náuseas (9%) y disnea (9%). No se encontró ningún caso de transmisión de hepatitis A, B, C o delta, ni VIH ni enfermedad mediada por priones. Los pacientes que recibieron infusiones semanales señalaron mayor frecuencia de efectos adversos y de efectos adversos considerados graves<sup>71</sup>.

### Productos disponibles para administración intravenosa

En la actualidad disponemos en España de 2 preparados de AAT procedente de plasma humano para su administración intravenosa:

- Prolastina® (QF Bayer, S.A.) suministrada en polvo para reconstitución en viales de 50 ml. Tras la reconstitución, cada vial contiene como mínimo 20 mg/ml para una cantidad total de AAT de 1.000 mg.

- Trypsone® (Instituto Grifols, S.A.) suministrada en polvo para reconstitución en viales de 25 o 50 ml. Tras la reconstitución, cada vial contiene como mínimo 20 mg/ml para una cantidad total de AAT de 500 o 1.000 mg, respectivamente.

En el único estudio disponible, Trypsone® ha demostrado conseguir una C<sub>mi.p</sub> en suero equivalente a las obtenidas con Prolastina®. También la actividad antielastasa y las concentraciones de AAT en BAL fueron equivalentes con ambos preparados<sup>72</sup>.

El tratamiento se administra en centros hospitalarios en zonas de hospital de día. La preparación del producto a infundir por la farmacia del hospital debe realizarse cuando el paciente ha llegado al centro y debe infundirse lo antes posible, ya que tras su reconstitución tiene un período de actividad de 3-4 horas. La velocidad de perfusión debe ser inferior a 0,08 ml/kg PC/min.

### Criterios de tratamiento

El tratamiento sustitutivo solamente está indicado en el caso del enfisema pulmonar por DAAT. No tiene nin-

TABLA XII  
Eficacia o efectividad clínica del tratamiento sustitutivo con AAT

Autor	Dosis	Diseño	Variable de medida	Resultados
Wencker <sup>66</sup>	60 mg/kg/7 días	Cohorte observacional	Caída del FEV <sub>1</sub> sin grupo control ml/año; con FEV <sub>1</sub>	En pacientes con FEV <sub>1</sub> < 30% caída de 35,6 = 30-65% caída de 64 ml/año
Seersholm <sup>65</sup>	60 mg/kg/7 días	Cohorte observacional	Caída del FEV <sub>1</sub> con grupo control frena la caída del FEV <sub>1</sub>	En pacientes con FEV <sub>1</sub> = 31-65% el tratamiento en 21 ml/año
Schwaiblmair <sup>77</sup>	60 mg/kg/7 días	Cohorte observacional	Caída del FEV <sub>1</sub> sin grupo control inferior a controles históricos	Caída del FEV <sub>1</sub> de 35,6 ml/año durante 36 meses,
Registro NHLBI <sup>65</sup>	33% dosis semanales; 43% cada 14 días y 24% mensuales sin tratamiento	Cohorte observacional con controles y supervivencia	Caída del FEV <sub>1</sub> y supervivencia frena la caída del FEV <sub>1</sub> del FEV <sub>1</sub> de mortalidad con el tratamiento 0,64	En pacientes con FEV <sub>1</sub> = 35-49% el tratamiento en 27 ml/año: riesgo relativo
Dirksen <sup>64</sup>	250 mg/kg/28 días	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego por TC	Caída del FEV <sub>1</sub> y de la densidad pulmonar placebo y 1,5 g/l/año con tratamiento (p = 0,07)	Pérdida de tejido pulmonar 2,6 g/l/año con placebo y 1,5 g/l/año con tratamiento (p = 0,07)
Gottlieb <sup>80</sup>	60 mg/kg/7 días	Descriptivo	Desmosina urinaria	El tratamiento no redujo la excreción urinaria de desmosina
Lieberman <sup>68</sup>	55% dosis semanales, 37% cada 2 semanas (encuesta a través de web) y 8% mensuales	Observacional	Frecuencia de infecciones bronquiales 3-5 antes del tratamiento a 0-1 después de él	El número de infecciones bronquiales bajó de 3-5 antes del tratamiento a 0-1 después de él
Wencker <sup>66</sup>	60 mg/kg/7 días	Observacional	Caída del FEV <sub>1</sub> (antes-después) y después del tratamiento, respectivamente	Pérdidas de 49,2 y de 34,2 ml/año del FEV <sub>1</sub> antes (antes-después) y después del tratamiento, respectivamente
Stockley <sup>69</sup>	60 mg/kg/7 días	Descriptivo	Marcadores de inflamación en esputo e IL-8 sin alcanzar la significación	El tratamiento reduce el LTB4 de forma significativa

AAT: alfa-1-antitripsina; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IL-8: interleucina 8; LTB4: leucotrieno B4; TC: tomografía computarizada. Modificada de Stoller<sup>1</sup>.

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

gún efecto sobre la hepatopatía asociada al DAAT. No está documentada su posible eficacia frente a otras manifestaciones poco frecuentes del DAAT como la paniculitis.

Los criterios de tratamiento sustitutivo se basan en el reconocimiento del déficit grave de AAT, fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias y la demostración de enfisema pulmonar por funcionalismo<sup>32</sup>. Los casos no índice, es decir, aquellos no diagnosticados por clínica respiratoria sino por estudio familiar, deben demostrar una pérdida acelerada de función pulmonar al menos durante un año.

El tratamiento no está indicado en individuos heterocigotos PiMZ o PiSZ. Debido a que los hemoderivados pueden contener trazas de IgA, y que los pacientes con déficit de IgA pueden tener anticuerpos circulantes anti-IgA, es obligatorio descartar un déficit de IgA antes de iniciar el tratamiento. Los criterios de tratamiento se recogen en la tabla XIII.

En la actualidad no se recomienda de forma sistemática la vacunación antihepatitis A o B antes de iniciar el tratamiento<sup>1</sup> (tabla XIV).

#### *Pautas de administración recomendadas*

No existe una única pauta de dosificación de la AAT. La ficha técnica de los diversos productos disponibles recomiendan, si no existe otra indicación médica, la dosis de 60 mg/kg/semana por ser la que primero se estudió y la mejor documentada. Sin embargo, diversos estudios han demostrado la eficacia y seguridad de otras pautas de dosificación. En efecto, en el registro NHLBI en Estados Unidos, el 67% de los pacientes ha estado recibiendo pautas diferentes de la semanal. Dadas estas experiencias, sumado a la dificultad de la mayoría de los pacientes de recibir dosis semanales de por vida y la demostración de que pautas mensuales resultaban en  $C_{min}$  muy bajas<sup>41,64,70</sup>, el Registro Español recomendó la pauta de 180 mg/kg/21 días de forma general<sup>32,41</sup>. Esta pauta se ha venido utilizando en la mayoría de centros durante los últimos 10 años<sup>73</sup>.

En la actualidad, nuevos estudios de farmacocinética (PK) nos permiten conocer el comportamiento de la AAT infundida en las diversas pautas y extender las pautas recomendadas<sup>74,75</sup>. Dichas pautas se recogen en la tabla XV.

Las pautas de 50 mg/kg/7 días y 120 mg/kg/14 días han demostrado mantener  $C_{min}$  superiores a las consideradas protectoras en más del 90% de los pacientes. La pauta de 180 mg/kg/21 días consigue mantener  $C_{min}$  consideradas protectoras durante aproximadamente un 85% del tiempo entre dosis. En ausencia de estudios concluyentes que relacionen la eficacia clínica con medidas PK, la elección de la pauta debe ser individualizada y surgir de un compromiso entre la eficacia bioquímica, las expectativas y la disponibilidad de los pacientes y las posibilidades del centro hospitalario.

No se recomienda la determinación de las  $C_{min}$  debido a que su interpretación es compleja y los ajustes de dosis posteriores requerirían un análisis PK individualizado. En caso que se sospeche que es preciso un ajuste de dosis, lo debe realizar un centro con experiencia en PK.

TABLA XIII

#### **Criterios para iniciar tratamiento sustitutivo. Se deben cumplir todos los criterios**

1. Mayores de 18 años
2. Déficit de AAT demostrado por concentraciones séricas inferiores al 35% de la normalidad
3. Fenotipo deficiente PiZZ o variantes raras deficitarias
4. No fumadores al menos durante los últimos 6 meses
5. Enfisema pulmonar demostrado por clínica y  $FEV_1/FVC < 70\%$  y  $FEV_1 < 80\%$
6. En casos no índice, demostrar una pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año en los casos con  $FEV_1$  del 70-80%
7. Descartar el déficit de IgA
8. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día

AAT: alfa-1-antitripsina;  $FEV_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; Ig: inmunoglobulina.

TABLA XIV

#### **Pruebas que hay que realizar antes de iniciar el tratamiento sustitutivo**

Inmunoglobulinas  
Pruebas funcionales respiratorias  
Tomografía axial computarizada de alta resolución  
Analítica hepática completa

TABLA XV

#### **Pautas recomendadas de tratamiento sustitutivo**

1. 120 mg/kg/14 días
2. 180 mg/kg/21 días
3. 60 mg/kg/7 días \*
4. 50 mg/kg/7 días

\* Pauta recomendada en ficha técnica.

#### *Otros tratamientos*

Las pautas de seguimiento de los pacientes con enfisema por DAAT son similares a las de pacientes con EPOC con concentraciones normales de AAT. Estos pacientes deben recibir tratamiento de base con broncodilatadores inhalados y añadir corticoides inhalados cuando esté indicado. Se recomienda la vacunación antigripal anual y la antineumocócica, ya que se ha demostrado que presentan una buena respuesta de anticuerpos específicos<sup>67</sup>.

Los episodios de agudización se caracterizan en estos pacientes por un exceso de actividad elastasa, mucho más acusado que en pacientes con EPOC sin DAAT<sup>45</sup>. Por este motivo, el tratamiento de las agudizaciones debe ser precoz y enérgico con incremento de las dosis de broncodilatadores, corticoides orales en tandas cortas y antibióticos cuando se presenten cambios en las características o en la cantidad de la expectoración.

Se considerará la oxigenoterapia cuando se cumplan los criterios habituales. La rehabilitación respiratoria se debe ofrecer a los pacientes con alteración funcional.

A pacientes graves seleccionados se les puede ofrecer la posibilidad de trasplante pulmonar. La cirugía de reducción de volumen pulmonar ha ofrecido resultados

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

no concluyentes en estos pacientes, ya que por las características morfológicas de su afectación pulmonar se considera que no son candidatos idóneos para esta técnica<sup>76-81</sup>.

Como norma general se recomienda una visita clínica de control semestral con espirometría simple y la determinación de volúmenes pulmonares estáticos y prueba de transferencia del CO una vez al año. La gasometría arterial y la TC de tórax se realizarán cuando haya cambios clínicos que lo justifiquen (tabla X).

## BIBLIOGRAFÍA

- American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Resp Clin Care Med.* 2003;168:818-900.
- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Invest.* 1963;15:132-40.
- Brantly M. Alpha-1-antitrypsin: not just an antiprotease. Extending the half-life of a natural anti-inflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27:652-4.
- Blanco IE, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Daniel Alkassam D, Arbesú D, Rodríguez C, et al. Alpha-1-antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. *Medical Hypotheses.* 2005;64:759-69.
- Sveger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med.* 1976;294:1316-21.
- Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin: more than just deficiency. *Thorax.* 2004;59:363-4.
- Miravittles M, Vila S, Torrella M, Balcells E, Rodríguez-Frias F, De la Roza C, et al. Influence of deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med.* 2002;96:186-92.
- Cox D, Levison H. Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of alpha-1-antitrypsin (null homozygotes). *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:371-5.
- DeMeo DL, Silverman EK. alpha-1-antitrypsin deficiency 2: genetic aspects of alpha-1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax.* 2004;59:259-64.
- Blanco I, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Daniel Alkassam D, Rodríguez-Menéndez C. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y número de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med Clin (Barc).* 2004;123:761-5.
- Blanco I, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency PiS and PiZ alleles and the numbers at risk in Europe countries. *Eur Respir J.* 2006 (in press).
- Blanco I, Fernández E, Bustillo EF. Alpha-1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet.* 2001;60:31-41.
- Silverman EK, Pierce JA, Province MA, Rao DC, Campbell EJ. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med.* 1989;111:982-91.
- McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest.* 1997;111:394-403.
- Eden E, Mitchell D, Mehlman B, Khouli H, Nejat M, Grieco MH, et al. Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:68-74.
- Wu MC, Eriksson S. Lung function, smoking and survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency, PiZZ. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:1157-65.
- Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M. Lung function in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr.* 1994;83:1170-73.
- Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax.* 1997;52:244-8.
- Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax.* 1998;53:939-43.
- Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet.* 1985;1:152-4.
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1922-5.
- Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J.* 1999;13:247-51.
- Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Falk RT, Wu M, Crystal RG. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:327-36.
- Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 1998;53:265-8.
- The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:49-59.
- Buist AS, Burrows B, Eriksson S, Mittman C, Wu M. The natural history of air-flow obstruction in PiZ emphysema. Report of a NHLBI workshop. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127 Suppl: 43-5.
- Seersholm N, Dirksen A, Kok-Jensen A. Airways obstruction and two year survival in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 1994;7:1985-7.
- Novoradovsky A, Brantly ML, Waclawiw MA, Chaudhary PP, Ihara H, Qi L, et al. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;20:441-7.
- Rodríguez F, De la Roza C, Jardi R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest.* 2005;127:1537-43.
- Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003;58:1020-6.
- Seersholm N. Body mass index and mortality in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 1997;91:77-82.
- Miravittles 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.
- Blanco I, Fernández E. Alpha-1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: an analysis of the published surveys. *Respir Med.* 2001;95:109-14.
- Neddham M, Stockley RA. Alfa-1-antitrypsin deficiency: Clinical manifestations and natural history. *Thorax.* 2004;59:441-5.
- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med.* 2002;136:270-9.
- Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:469-73.
- Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10:1380-91.
- Dahl M, Hersh CP, Ly NP, Berkey CS, Silverman EK, Nordestgaard BG. The protease inhibitor PiS allele and COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2005;26:67-76.
- Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, Eden E, Schluchter MD, Stoller JK. Clinical features of individuals with PiSZ phenotype of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1718-25.
- Álvarez-Granda L, Cabero-Pérez MJ, Bustamante-Ruiz A, González-Lamuño D, Delgado-Rodríguez M, García-Fuentes M. PiSZ phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997;52:659-61.
- Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, De Gracia J. Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 1994;30:z479-84.

## VIDAL R ET AL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

42. Stoller JK. Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Roger S. Mitchell Lecture. *Chest*. 1997;111 Suppl 6:123S-8S.
43. Miravittles M. Enfisema por déficit de alfa-1-antripsina: ¿es realmente una enfermedad infrecuente? *Med Clin (Barc)*. 2004;123:778-9.
44. Dawson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic and health status characteristics in alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest*. 2002;122:1247-55.
45. Hill AT, Campbell EJ, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ). *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1968-75.
46. Alpha-1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the WHO*. 1997;75:397-415.
47. Miravittles M, Vila S, Jardí R, De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Vidal R. Emphysema due to alpha-antitrypsin deficiency: familial study of the YBARCELONA variant. *Chest*. 2003;124:404-6.
48. De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Lara B, Vidal R, Jardí R, Miravittles M. Results of a case-detection programme for alpha-1-antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J*. 2005;26:616-22.
49. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax*. 1994;94:695-8.
50. Vidal R, Miravittles M, Jardí R, Torrella M, Rodríguez-Frías F, Moral P, et al. Estudio de la frecuencia de los diferentes fenotipos de la alfa-1-antitripsina en una población de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:211-4.
51. Jardí R, Rodríguez-Frías F, Casas F, Cotrina M, Vidal R, Miravittles M, et al. Molecular characterization of two variants of alpha-1-antitrypsin deficiency: Pi Mpalermo and Pi Plovel. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:463-6.
52. Jardí R, Rodríguez-Frías F, López-Talavera JC, Miravittles M, Cortina M, Costa X, et al. Characterization of the new alpha1 antitrypsin deficient PiM type allele, PiM Vall d'hebron (Pro369Ser). *Hum Hered*. 2000;50:320-1.
53. Jardí R, Rodríguez F, Miravittles M, Vidal R, Cotrina M, Quer J, et al. Identification and molecular characterization of the new alpha-1-antitrypsin deficient allele Pi Y Barcelona (Asp256—>Val and Pro391—>His). *Hum Mutat*. 1998;12:213.
54. Rodríguez F, Jardí R, Costa X, Cotrina M, Galiany R, Vidal R, Miravittles M. Rapid screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood specimens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:814-7.
55. Miravittles M, Jardí R, Rodríguez-Frías F, Torrella M, Pelegri D, Vidal R. Utilidad de la cuantificación de la banda alfa-1 del proteinograma sérico en el cribado del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:536-40.
56. De la Roza C, Costa X, Vidal R, Vila S, Rodríguez-Frías F, Jardí R, et al. Programa de cribado para el déficit de alfa-1-antitripsina en pacientes con EPOC mediante el uso de gota de sangre en papel secante. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:8-12.
57. Costa X, Jardí R, Rodríguez F, Miravittles M, Cotrina M, Pascual C, et al. Easy method for screening dried blood spot specimens on filter paper for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2000;15:1111-5.
58. Vidal R, Miravittles M, y Grupo de Estudio del Déficit de Alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 1995;31:299-302.
59. Wencker M, for the International Registry on alpha-1-antitrypsin deficiency. New formation of the international Registry on alpha-1-antitrypsin deficiency as a joint database of multiple national registries. *Eur Respir J*. 1998;12 Supl 28:382.
60. Luisetti M, Miravittles M, Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: a report from the 2nd meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genoa, Italy), 2001. *Eur Respir J*. 2002;20:1050-6.
61. Barberà 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. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
62. Miravittles M. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:65-74.
63. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*. 1987;316:1055-62.
64. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1468-72.
65. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J*. 1997;10:2260-3.
66. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N, for the Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen. Longitudinal follow-up of patients with alpha-1-protease inhibitor deficiency before and during therapy with alpha-1-protease inhibitor. *Chest*. 2001;119:737-44.
67. Miravittles M, De Gracia J, Rodrigo MJ, Cruz MJ, Vendrell M, Vidal R, et al. Specific antibody response against the 23-valent pneumococcal vaccine in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency with and without bronchiectasis. *Chest*. 1999;116:946-52.
68. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest*. 2000;118:1480-5.
69. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1494-8.
70. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *JAMA*. 1988;260:1259-64.
71. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha-1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest*. 2003;123:1425-34.
72. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha-1-antitrypsin, Respitin. *Chest*. 2002;122:66-74.
73. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med*. 1998;92:1181-7.
74. De la Roza C, Soy D, Lara B, Vila S, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Can the intervals of exogenous alpha-1-antitrypsin (AAT) administration be lengthened? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 2(abstracts issue):A809.
75. Vidal R, Drobnic ME, Sala F, Padullés N, Montoro JB, Jardí R, et al. Farmacocinética de la alfa-1-antitripsina utilizada en el tratamiento sustitutivo del enfisema congénito grave. *Arch Bronconeumol*. 2006 (en prensa).
76. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, Theegarten D, Stamatis G. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha-1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur Respir J*. 1998;12:1028-32.
77. Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmann G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency—three-year follow-up. *Respiration*. 1997;64:10-5.
78. Schmidt EW, Rasche B, Ulmer WT, Konietzko N, Becker M, Fallise JP, et al. Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in PiZ subjects with chronic obstructive lung disease. *Am J Med*. 1988; 84 Suppl 6A:63-9.
79. Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist AS. Replacement therapy for hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest*. 1994;105:1406-10.
80. Gottlieb DJ, Luisetti M, Stone PJ, Allegra L, Cantey-Kiser JM, Grassi C, et al. Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. The American-Italian AATD Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162: 2069-72.
81. Stoller JK, Aboussonan LS. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax*. 2004;59:708-12.