



**Universidad de Granada**

**Facultad de Medicina**

Factores asociados a la evolución de la función  
pulmonar en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina  
del registro español

---

Dña. Gema Tirado Conde  
2013

---

**TESIS DOCTORAL**

Director:  
Marc Miravittles Fernández

Co – directores:  
Francisco Casas Maldonado; Francisco Javier Gómez Jiménez

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Gema Tirado Conde  
D.L.: GR 628-2014  
ISBN: 978-84-9028-854-2







# *Agradecimientos*

*A todos aquellos quienes participaron y colaboraron para llevar a buen término esta investigación.*

*En primer lugar al Dr. Marc Miravittles, quien me guió y motivó a trabajar con rigurosidad y buen ánimo en el desarrollo de este proyecto. Gracias por la disposición a ayudarme en cualquier momento que requiriera de su colaboración y consejo.*

*Agradezco a todos los médicos investigadores del Registro Español de Deficiencia de Alfa -1 antitripsina por su cooperación y disponibilidad al facilitarme los datos requeridos para la realización este proyecto.*

*Un agradecimiento muy especial a la Dra. Amanda Rodríguez Urrutia, quien fue un gran apoyo moral y mi “entrenadora del alma” durante mis duros años en Barcelona; y a la Dra. Cristina García Vadillo, en Cádiz, quien creyó en mí y, con su intuición, vitalidad y años de experiencia, resucitó mi valentía y perseverancia.*

*Un afectuoso agradecimiento, a mis “maestros” y “compañeros” de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, por permitirme exponer este trabajo en “mi casa”, en “mi facultad”, y demostrar que no me ha importado cruzar fronteras y sobresaltar dificultades para aportar lo más valioso de mi trayectoria profesional a dicha Institución, de la que me siento privilegiada de pertenecer, por haberme inculcado, a parte de una excelente formación académica, la mejor formación “humana”.*

*Finalmente, no quiero olvidar a mis pacientes, que día tras día me recuerdan, con la expresión de sus ojos, la razón de ser de “investigar” en patología respiratoria: poder aplicar en ellos el fruto de mi trabajo y aliviar sus “voces sin aire”.*

*Gema*



# Índice de Contenidos

<b>RESUMEN</b> .....	10
<b>ABSTRACT</b> .....	12
<b>Capítulo 1. INTRODUCCIÓN</b> .....	14
1.1. <i>Justificación del estudio</i> .....	14
1.2. <i>Recuerdo histórico</i> .....	17
1.3. <i>Etiopatogenia del déficit de alfa-1-antitrisina</i> .....	19
1.4. <i>Epidemiología</i> .....	19
1.4.1. <i>Implicaciones del DAAT en medicina preventiva y salud pública</i> .....	19
1.4.2. <i>Peculiaridades de la transmisión genética del DAAT</i> .....	20
1.4.3. <i>Distribución geográfica de las variantes alélicas</i> .....	22
1.1.1.1. 1.4.3.1. <i>Aspectos que dificultan el análisis de la frecuencia génica</i> .....	22
1.1.1.2. 1.4.3.2. <i>Distribución geográfica y prevalencia de las principales variantes deficitarias</i> .....	23
1.5. <i>Historia natural del enfisema por déficit de AAT</i> .....	28
1.5.1. <i>Concepto de historia natural de la enfermedad secundaria a deficiencia de AAT</i> .....	28
1.5.2. <i>Aspectos metodológicos que dificultan el estudio de la historia natural de la deficiencia de AAT</i> .....	29
1.5.3. <i>Obstrucción al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial</i> .....	31
1.5.3.1. <i>Factores de riesgo que afectan al grado de deterioro de la función pulmonar</i> .....	32
1.5.4. <i>Bronquitis crónica. Agudizaciones</i> .....	35
1.5.5. <i>Bronquiectasias</i> .....	36
1.5.6. <i>Enfisema pulmonar</i> .....	37
1.5.7. <i>Otros marcadores pronósticos en la historia natural de la deficiencia de AAT</i> .....	38



1.6. Los registros de pacientes.....	38
1.6.1. Concepto y utilidad clínico-epidemiológica.....	38
1.6.2. Registros internacionales.....	39
1.6.3. Registro español.....	41
1.7. Tratamiento de la deficiencia de AAT.....	43
1.7.1. Fundamentos del tratamiento sustitutivo. Eficacia bioquímica.....	43
1.7.2. Eficacia clínica.....	44
1.7.3. Tolerabilidad.....	50
1.7.4. Productos disponibles.....	50
1.7.5. Criterios de tratamiento.....	51
1.7.6. Pautas de tratamiento.....	52
1.7.7. Optimización del tratamiento: parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.....	53
 <b>Capítulo 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>56</b>
2.1. Hipótesis .....	57
2.2. Objetivos generales.....	57
2.3. Objetivos específicos.....	57
 <b>Capítulo 3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>58</b>
3.1. Diseño.....	59
3.2. Sujetos.....	59
3.3. Fuentes de información.....	59
3.4. Variables bajo observación y estudio.....	59
3.5. Instrumentos.....	61
3.6. Procedimientos.....	61
3.6.1. Criterios de inclusión.....	61
3.6.2. Criterios de exclusión.....	62
3.7. El tratamiento sustitutivo en España.....	62
3.8. Plan de análisis estadístico .....	63

<b>Capítulo 4. RESULTADOS.....</b>	<b>66</b>
4.1. Características basales y flujo de pacientes.....	67
4.2. Comparación de los pacientes con y sin seguimiento espirométrico....	68
4.3. Tratamiento sustitutivo.....	69
4.4. Tasa de deterioro del FEV <sub>1</sub> .....	69
<b>Capítulo 5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>74</b>
<b>Capítulo 6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>80</b>
<b>Capítulo 7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>82</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>96</b>
• ANEXO 1. Actividad científica generada.....	98
○ Estudio Piloto, comunicación ATS International Conference 2009.....	99
○ Artículo original, Revista “Archivos de Bronconeumología”, 2011.....	106
○ Capítulo de libro: Déficit de Alfa-1 antitripsina, fisiopatología, enfermedades relacionadas, diagnostico y tratamiento.....	116
• ANEXO 2. Premio al mejor artículo original 2011 de la revista “Archivos de Bronconeumología”.....	132

## ***RESUMEN***

## Factores asociados a la evolución de la función pulmonar en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina del registro español

**Introducción:** El presente estudio pretende describir las características de los pacientes diagnosticados de déficit grave de alfa-1-antitripsina (AAT) en España, calcular la tasa de descenso del FEV<sub>1</sub> con y sin tratamiento sustitutivo, e identificar factores asociados a una tasa de descenso acelerada del FEV<sub>1</sub>.

**Método:** Estudio retrospectivo de la evolución de los individuos con déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) incluidos en el registro español. La variable principal evaluada en el estudio fue la tasa anual de descenso del FEV<sub>1</sub>.

**Resultados:** Se identificaron 303 pacientes con DAAT grave y fenotipo Pi ZZ. Se dispuso del seguimiento espirométrico de 117 pacientes. Ser fumador activo o ex fumador frente a nunca fumador (odds ratio [OR] = 10,31; intervalo de confianza (IC) del 95% = 1,8-58,8; p = 0,008) y tener un mayor FEV<sub>1</sub>(%) posbroncodilatador (OR = 1,03; IC del 95% = 1,005-1,06; p = 0,018), se asociaron de manera independiente a una tasa más acelerada de descenso del FEV<sub>1</sub>. Se apreció una tendencia entre tener un índice de masa corporal (IMC) bajo y experimentar una mayor tasa de deterioro del FEV<sub>1</sub> (OR = 1,14; IC del 95% = 0,98-1,33; p = 0,085).

**Conclusiones:** Ser fumador o ex fumador, tener una función pulmonar preservada y un bajo IMC fueron los principales factores de riesgo asociados a una tasa acelerada de descenso del FEV<sub>1</sub>. Este hallazgo justificaría la necesidad de efectuar un seguimiento estrecho de los pacientes jóvenes con un FEV<sub>1</sub> más preservado.

# *ABSTRACT*

## Factors Associated with the Evolution of Lung Function in Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Spanish Registry

**Introduction:** The present study intends to describe the characteristics of patients diagnosed with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) in Spain, to observe the rate of decline in forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) with and without substitutive therapy, and to identify factors associated with a rapid rate of decline in FEV<sub>1</sub>.

**Method:** A retrospective study of the evolution of individuals with AATD was carried out based on data collected from the Spanish registry. The primary response variable was the annual rate of decline in FEV<sub>1</sub>, calculated using the baseline and last postbronchodilator FEV<sub>1</sub> values in an endpoint analysis.

**Results:** 303 patients with severe AATD and Pi ZZ phenotype were identified. Follow-up spirometric data were collected for 117 subjects. Being a smoker or ex-smoker versus never smoker (odds ratio [OR] = 10.31; 95% confidence interval (CI) = 1.8-58.8; p = 0.008) and having a higher baseline postbronchodilator FEV<sub>1</sub> (% predicted) (OR = 1.03; 95% CI = 1.005-1.06; p = 0.018) were independently associated with a more rapid rate of decline in FEV<sub>1</sub>. There was also a trend towards a relationship between low body mass index (BMI) and a greater rate of deterioration in lung function (OR = 1.14; 95% CI = 0.98-1.33; p = 0.085).

**Conclusion:** Being a smoker or ex-smoker, greater baseline lung function, and low BMI were the main risk factors associated with an accelerated rate of decline in FEV<sub>1</sub>. This finding warrants the close observation of younger patients with a better preserved.

*Capítulo 1.*  
**INTRODUCCIÓN**

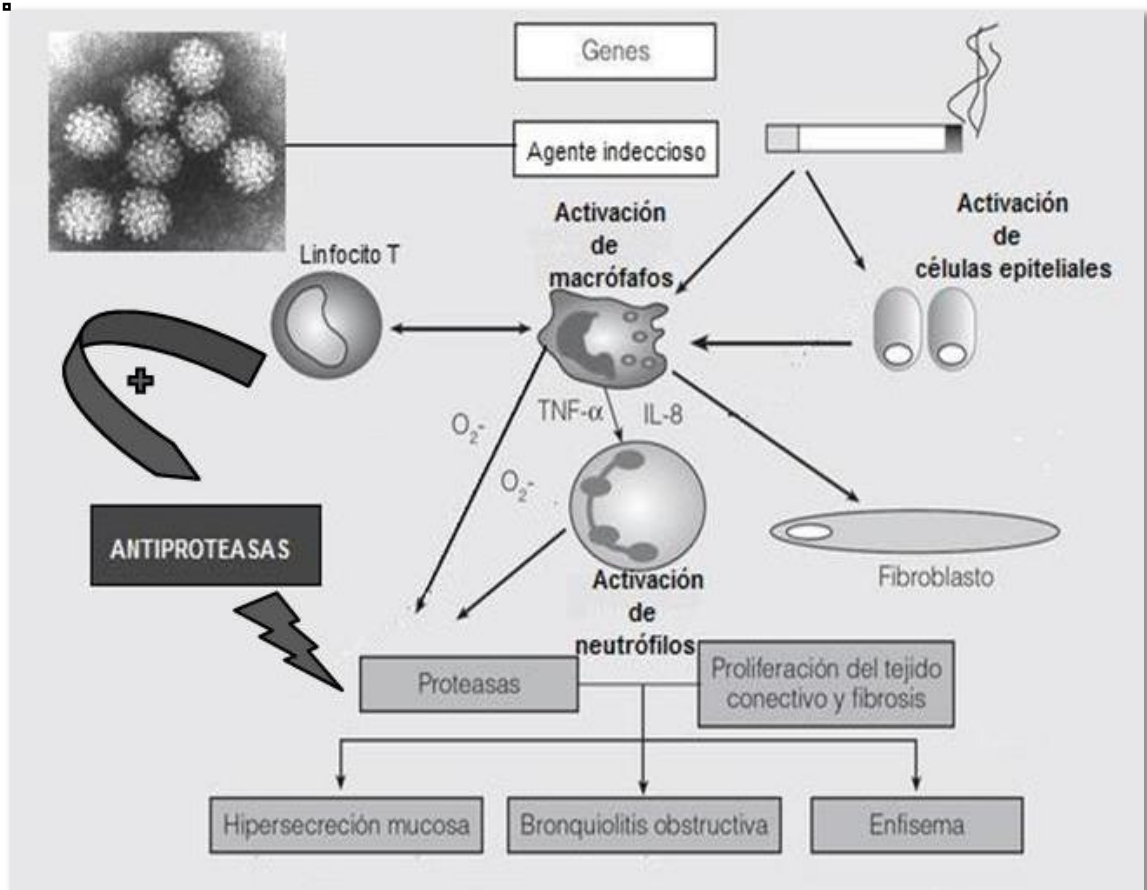
## 1.1. Justificación del estudio

La deficiencia de alfa-1- antitripsina (DAAT) es un trastorno genético hereditario que puede ocasionar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fundamentalmente enfisema, en la tercera o cuarta década de la vida. Con menos frecuencia se puede manifestar como una enfermedad hepática crónica desde el nacimiento hasta cualquier edad<sup>(1)</sup>.

La función principal de la AAT (alfa-1-antitripsina) es proteger el tejido pulmonar de la inflamación. A nivel molecular, la AAT es considerada el “inhibidor natural de las proteasas”. Las infecciones, el humo del tabaco y otros muchos irritantes inhalados pueden inducir la liberación de mediadores de inflamación por los macrófagos, fundamentalmente interleucinas y leucotrienos, que al activar los leucocitos polimorfonucleares (PMN) neutrófilos liberan proteasas del tipo elastasa. En el pulmón, estas enzimas producen destrucción de la pared alveolar e hipersecreción de la mucosa. Así mismo, los agentes irritantes locales tienen un efecto directo sobre la célula epitelial, que produce activación de los linfocitos T, los cuales son capaces de inhibir una importante respuesta de protección del organismo: la actividad de las enzimas antiproteasas. Por lo tanto, al estar bloqueado el inhibidor natural, las proteasas tienen mayor capacidad para desarrollar su función lítica, y esto ocasiona dos tipos de alteraciones: a) daño en la vía aérea, especialmente a nivel bronquiolar; y b) destrucción del parénquima pulmonar, con el consecuente desarrollo de enfisema (fig.1).

En la mayoría de los casos, la historia natural de los pacientes portadores de variantes deficitarias graves, aún tras cesar la exposición al tabaco, es diferente, y se ve influenciada por factores externos e internos aún escasamente definidos a día de hoy. Esto nos conduce a pensar en la posibilidad de que exista alguna o algunas variables predictoras del grado de deterioro clínico y/o funcional en los individuos con déficit grave homocigoto. Esta sería la principal justificación del estudio: demostrar la existencia de dicha variable/s (epidemiológica, clínica o funcional) tras el análisis de la cohorte de pacientes incluidos en el Registro Español de Déficit de alfa-1-antitripsina (REDAAT) desde el año 1993 hasta la actualidad.





**Figura 1. Equilibrio proteasas antiproteasas**

El humo del tabaco, otros irritantes ambientales y agentes infecciosos activan a los macrófagos, que liberan proteasas, sustancias quimiotácticas para los neutrófilos, y oxidantes que dañan el tejido conectivo pulmonar causando hipersecreción mucosa, bronquiolitis obstructiva y enfisema. La estimulación de las células epiteliales activa a los fibroblastos produciendo lesión de la vía aérea pequeña. Modificado de Hansel TT, Barnes PJ. *Atlas de la EPOC*. Pathenon Publishing Group; 2005.

En 1987, la *Food and Drug Administration* (FDA-EEUU) aprobó para uso humano el tratamiento sustitutivo con AAT a dosis de 60 mg/kg/7días para el tratamiento del enfisema en estos pacientes. En 1989, la *American Thoracic Society* (ATS) dictaminó las primeras normativas sobre el empleo de este fármaco. El tratamiento administrado por vía endovenosa aumenta las concentraciones séricas de AAT por encima de los valores considerados como protectores (nefelometría: 0,5 g/L). Esta pauta semanal de terapia sustitutiva plantea numerosos inconvenientes, tales como un incremento del número de visitas hospitalarias y el absentismo laboral que de ellas se deriva. La posibilidad de conocer y predecir el comportamiento farmacocinético (PK) del fármaco de manera individual y, posteriormente, sugerir nuevas dosis y pautas en función del porcentaje de tiempo

del total del intervalo terapéutico, empleando regímenes de dosificación extendidos a 15 y 21 días, es un reto y un objetivo prioritario para la atención a los pacientes. Por este motivo, diversos estudios, han pretendido demostrar que las pautas extendidas de AAT exógena ofrecen un perfil no sólo PK, sino farmacodinámico (PD) adecuado para el tratamiento a largo plazo de los pacientes afectados de enfisema pulmonar secundario a deficiencia grave de AAT.

## 1.2. Recuerdo histórico

La deficiencia de AAT fue descubierta en 1963 por Carl-Bertil Laurell y Sten Eriksson, en la Universidad de Lund, Suecia<sup>(2)</sup>. Ambos médicos investigadores llegaron a este punto después de notar la ausencia de la banda de  $\alpha_1$  en la electroforesis de proteínas en 5 de 1.500 muestras. Curiosamente, tres de los cinco pacientes a los que correspondían estas muestras deficitarias tenían enfisema. Además de sugerir la existencia de una correlación entre la disminución de los niveles plasmáticos de las  $\alpha$ -proteínas y el desarrollo precoz de enfisema pulmonar, después identificaron la AAT como responsable. Laurell y Erickson obtuvieron evidencias de que esa alteración podría ser hereditaria, y de que un subgrupo de los individuos con déficit de AAT carecía de anomalías estructurales en el pulmón. Este hallazgo articulaba la interacción entre la dotación genética, que hace a un determinado sujeto susceptible, y potenciales factores mediambientales que favorecieran el desarrollo de enfermedad.

Con posterioridad, Sharp HL *et al.*<sup>(3)</sup> publicaron el primer estudio que correlacionaba la deficiencia de AAT con el desarrollo de hepatopatía. Dado que tanto los adultos como los niños con cirrosis hepática solían mostrar niveles normales o altos de AAT, estos investigadores examinaron los patrones electroforéticos de un grupo de niños con cirrosis. Inesperadamente, en uno de ellos se detectaron niveles bajos de AAT, al igual que en su hermano menor, que también sufría cirrosis. Este hallazgo les animó a diseñar un estudio observacional centrado en otras familias que tuvieran niños con cirrosis de causa indeterminada. Detectaron niveles bajos de AAT en 5 casos de cirrosis infantil, y llevaron a cabo un

despistaje de las causas más frecuentemente conocidas de hepatopatía en niños (galactosinemia, fibrosis quística, tirosinemia, y enfermedad de Wilson), el cual fue negativo. A continuación se investigó el estado de salud y los niveles de AAT en los familiares de primer grado. La capacidad inhibitoria de la tripsina de estos últimos condujo a los autores a reconocer que bajo esta alteración existía un trastorno genético hereditario, posiblemente, autosómico recesivo.

Quedaba aún por conocer el nexo de conexión entre esta alteración y la génesis *in vivo* de enfisema pulmonar. Ya desde comienzos de los 60 se había observado en modelos animales de enfermedad respiratoria la existencia de diversas proteínas con actividad elastinolítica involucradas en el desarrollo de enfisema. Uno de los defectos de estos estudios experimentales era que ninguna de las enzimas elastasas identificadas fueron aisladas en el pulmón de humanos, y las conclusiones obtenidas no podían aplicarse fuera del contexto de modelos animales. Janoff y Scherer, en 1968, identificaron por primera vez una proteasa almacenada en los gránulos de los lisosomas de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) neutrófilos en muestras de tejido pulmonar humano y que, en condiciones fisiológicas, tenía la capacidad de degradar la elastina de las membranas basales y estructuras vasculares (4). En efecto, la elastina es una proteína clave para el mantenimiento de la arquitectura del tejido conectivo pulmonar. Sin embargo, se desconocía que la elastasa almacenada en los gránulos de los leucocitos PMN poseyera una actividad elastinolítica diferente a la de la elastasa pancreática, y probablemente más capacidad que esta última como mediadora de elastinólisis *in vivo*. Posteriormente se demostró que la principal función de la proteína AAT era inhibir fisiológicamente la elastasa del neutrófilo y, así, proteger el tejido conectivo-vascular de la actividad proteolítica. Aaron Janoff *et al.* continuaron con esta prometedora línea de investigación y dilucidaron algunas de las hipótesis generadas, como el mecanismo molecular de degradación de la elastasa en la génesis del enfisema (5), el papel que desempeña la AAT en modular esta proteasa(6) y definir el rol de los agentes oxidantes derivados del consumo de tabaco en bloquear la capacidad antielastasa de la AAT(7).

### 1.3. Etiopatogenia del déficit de alfa-1-antitrisina

Esta alteración se caracteriza por unos niveles en la sangre muy bajos o inexistentes de esta proteína, AAT, que es producida por el hígado. Desde el punto de vista bioquímico, la AAT es un inhibidor plasmático de proteasas de 52 kDa. Está formada por 394 aminoácidos y tres cadenas laterales carbohidratadas. La codifica un gen localizado en el extremo distal del brazo largo del cromosoma 14, que forma parte de una familia denominada “súper-gen SERPIN” (***SER**ine **P**roteinase **I**Nhibitor*)<sup>(8)</sup>. Su tamaño y estructura molecular condiciona su difusión a los tejidos, de manera que su concentración en el pulmón es el 10% de la concentración plasmática. El centro activo de la molécula comprende el fragmento situado entre los aminoácidos Met<sup>358</sup> y Ser<sup>359</sup>, el cual resulta primordial para la acción sobre la proteasa diana: la elastasa de los leucocitos PMN neutrofilos, su principal blanco.

Como consecuencia de la mutación del gen que codifica la AAT, el proceso de transcripción y de síntesis proteica conduce a la expresión de una variante proteica morfológica y funcionalmente anómala. En el caso de la variante Z, el hepatocito no puede liberar esta AAT defectuosa a la velocidad normal, acumulándose en su citoplasma. En un reducido porcentaje de afectados, la acumulación de la AAT ocasiona daño grave al hígado. Como resultado, los niveles séricos de AAT estarán disminuidos, conduciendo a bajas concentraciones en el alveolo pulmonar, donde la molécula de AAT normalmente sirve como protección, ejerciendo su función antioxidante y antielastasa. Como consecuencia del exceso de proteasas, las paredes alveolares son destruidas y se desarrolla enfisema pulmonar, especialmente en fumadores<sup>(9)(10)</sup>.

### 1.4. Epidemiología

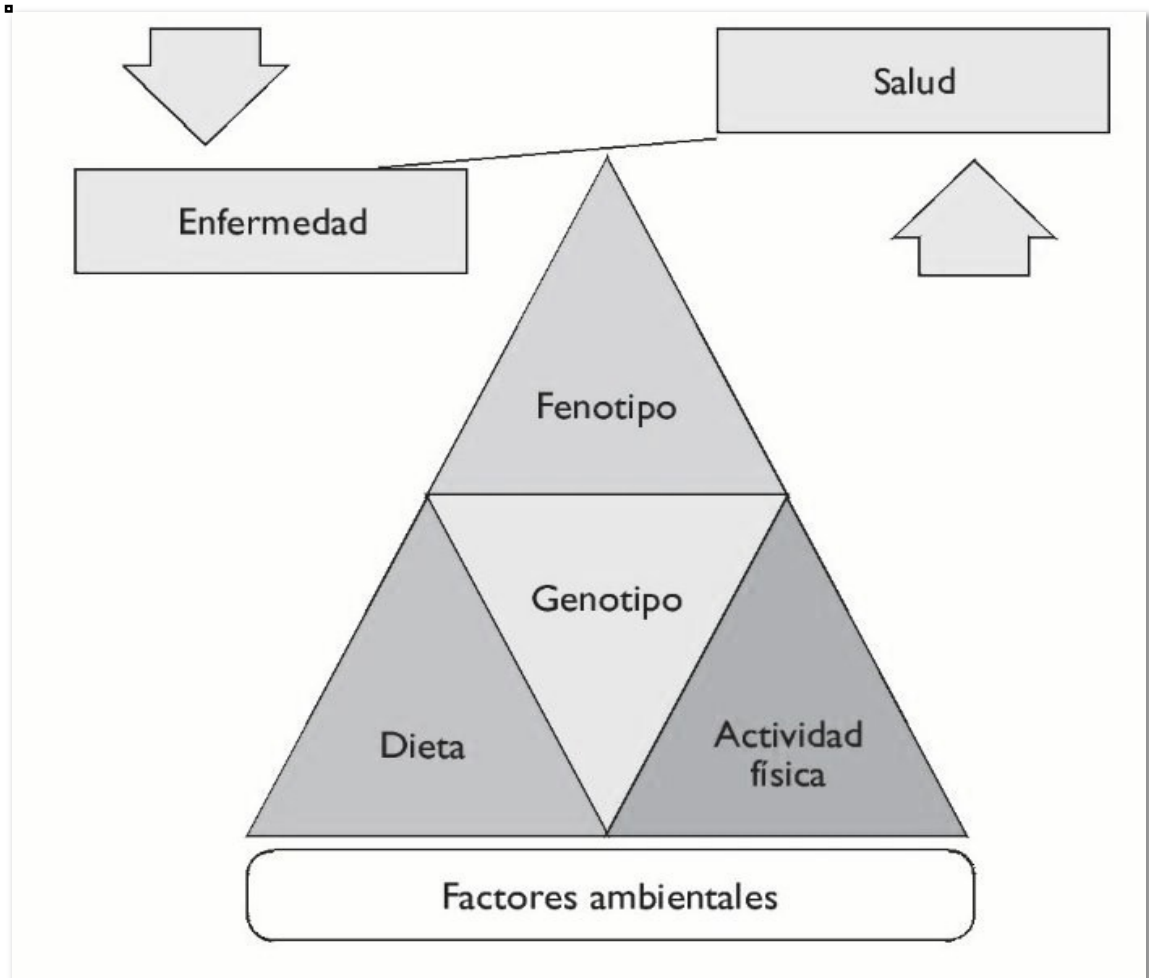
#### 1.4.1. Implicaciones de la deficiencia de AAT en medicina preventiva y salud pública

La epidemiología es la ciencia que estudia la distribución, frecuencia, determinantes, relaciones, predicciones y control de los factores relacionados con la

salud y enfermedad. Con respecto al tema que nos ocupa, esta disciplina analiza, sobre todo, la relación de causalidad entre la “alteración genética” que determina la DAAT y la “manifestación patológica” de la misma (enfermedad pulmonar, hepática, etc.). El nexo que vincula el trastorno genético al potencial desarrollo de enfermedad son los “factores externos” a los que el sujeto susceptible se expone. Las enfermedades, y en concreto, la secundaria a DAAT, no se producen de forma aleatoria, sino que su génesis se puede representar conceptualmente con un diagrama triangular, en el que los “factores externos” (fundamentalmente medioambientales, tóxicos e infecciosos) incidirían tangencialmente a su base (ver fig.2). Tales factores son, además, los únicos que se pueden evitar. De ahí que el conocimiento exhaustivo de los mismos y su prevención en el sujeto susceptible sean la clave para evitar la enfermedad, convirtiéndolos en una valiosa fuente de información en salud pública.

#### **1.4.2. Peculiaridades de la transmisión genética de la deficiencia de AAT.**

El DAAT es una alteración infrecuente. El defecto genético responsable en su forma homocigota afecta a 1 entre 3.000-5.000 personas, y es una de las tres enfermedades genéticas más letales (las otras dos son la Fibrosis quística y el Síndrome de Down). Sin embargo, no todos los pacientes con DAAT desarrollan enfermedad clínicamente significativa. El gen de la AAT se transmite por herencia mendeliana simple mediante dos alelos, uno de cada progenitor, que se expresan independientemente en los hijos al 50%<sup>(11)</sup>. Se han identificado más de 100 variantes del gen. El conjunto de variantes se llama “sistema Pi” (*protease inhibitor*). La mayoría de éstas carece de significado clínico, y tan sólo 30 pueden tener repercusiones patológicas. Dichas variantes fueron clasificadas inicialmente de acuerdo a la información proporcionada por estudios electroforéticos, sobre la base de su velocidad de migración en gel de almidón (*starch-gel electrophoresis*), esto es: “M” (*medium*), “S” (*slow*), F (*fast*), o Z (*very slow*). Posteriormente, con el fin de homogeneizar el sistema de nomenclatura, cuando se empezó a discriminar su punto isoeléctrico con técnicas de isoelectroenfoque sobre una capa fina de gel de



**Figura 2. Génesis de las enfermedades de base genética.**

Este diagrama triangular ejemplifica cómo “factores externos”, fundamentalmente medioambientales, tóxicos (como el tabaco) e infecciosos, incidirían tangencialmente en la base del triángulo, modificando en mayor o menos medida la dotación genética del sujeto susceptible.

poliacrilamida, las variantes fueron clasificadas con las primeras letras del alfabeto (en caso de mostrar desplazamiento al polo negativo *-migración anódica-*) o con las últimas (si experimentaban migración hacia el polo positivo *-migración catódica-*). En este trabajo se empleará la denominación actualizada y propia de la era genómica. De esta manera, cuando se emplee el término  $PI^*$  se hará referencia al “locus” específico del gen de la AAT<sup>(12)</sup>. En resumen, el alelo normal, presente en más del 90% de la población, es el  $PI^*M$ . Los alelos deficientes más frecuentes son el  $PI^*S$  (expresa aproximadamente 50-60% de AAT) y el  $PI^*Z$  (expresa alrededor del 10-20% de AAT).

### 1.4.3. Distribución geográfica de las variantes alélicas

#### 1.4.3.1. Aspectos que dificultan el análisis de la frecuencia génica

Desafortunadamente, es complicado aproximarse a la frecuencia real de cada una de las variantes alélicas del gen. Esto se debe, fundamentalmente, a dificultades metodológicas: a) ausencia de criterios de selección homogéneos, que impide comparar unas cohortes con otras; b) escaso tamaño muestral (todas aquellas cohortes con menos de 200 sujetos restan consistencia a los resultados); c) heterogeneidad en los métodos de investigación de las variantes alélicas (hasta los años 80 la mayoría de los estudios fundamentaron sus resultados en el análisis de las muestras por inmunoelectroforesis (IEF) simple y, los menos, por IEF cruzada, métodos con los que se averigua sólo el fenotipo y no del todo comparables estadísticamente; actualmente, a pesar de la disponibilidad de métodos con capacidad de efectuar análisis molecular de las muestras, no se dispone de estudios epidemiológicos sustentados en el genotipo y, por lo tanto, es imposible comparar sus resultados con los inferidos de cohortes retrospectivas); d) ausencia de uniformidad en los objetivos primarios de los estudios epidemiológicos (la mayoría de los resultados hacen referencia a las frecuencias génicas, bien sea en homocigotos o en heterocigotos; sin embargo, es necesario conocer la prevalencia real de los portadores  $-PI^*MS$  y  $PI^*MZ-$  y de los sujetos con combinaciones de las distintas variantes deficitarias  $-PI^*SS$ ,  $PI^*SZ$  y  $PI^*ZZ-$ ). (Tabla I).

De Serres *et al.*<sup>(13)</sup> realizaron un estimación preliminar de lo que se denominó “población de riesgo” (portadores + individuos con variantes deficitarias) analizando concienzudamente todos los estudios genéticos de base epidemiológica en 54 países de 11 áreas geográficas de todo el mundo. Se trató de un estudio fundamentalmente descriptivo. La base de datos presentada indicó que en una población total de 4,4 mil millones de individuos pertenecientes a los países de las áreas geográficas analizadas, había, al menos, 116 millones de portadores ( $PiMS$  y  $PiMZ$ ) y 3,4 millones de individuos con combinaciones alélicas deficitarias ( $PiSS$ ,  $PiSZ$ , and  $PiZZ$ ). Este estudio sustentó la hipótesis de que el patrón de distribución de

la mutación responsable la deficiencia de AAT no obedece a “barreras” raciales ni étnicas. (Tabla II).

**Tabla I.**

Estimación de la prevalencia mundial de portadores (Pi MS y Pi MZ) y de los sujetos en riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar o hepática asociada con el déficit de AAT (excluyendo América Central y Suramérica).

Región geográfica	Portadores		Individuos con deficiencia de AAT	
	Pi MS	Pi MZ	Pi SZ	Pi ZZ
Norte de Europa	1064350	1027452	21150	11578
Europa Central	10499896	3933048	85661	17514
Sur de Europa	20148269	3946672	262780	27515
Oeste de Europa	5337818	1495680	71983	10146
Norteamérica	18469434	7155901	257708	53173
Australia/Nueva Zelanda	1816658	639174	28231	5476
Oriente Medio / Norte de África	1669090	903232	32266	10657
África	173343007	1404344	75096	6412
Asia Central	6499962	4506979	40815	20504
Sureste Asiático	4063472	1605298	37898	10706
Extremo Oriente	1911276	607460	3553	1771
<b>Total</b>	<b>88814533</b>	<b>27227242</b>	<b>929014</b>	<b>175268</b>

Modificado de *Luisetti M, Seersholm. Epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax 2004; 59: 164-169.*

**Tabla II.**

Relación entre los casos esperados y diagnosticados de déficit de AAT (Pi ZZ + Pi SZ) en países seleccionados.

País	Déficit de AAT esperado	Déficit de AAT diagnosticado
Canadá	46068	100
Italia	9790	136
Países Bajos	33707	93
España	86899	90
Suecia	6717	181
Reino Unido	79456	324
Total	305009	1068

Modificado de *Luisetti M, Seersholm. Epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax 2004; 59: 164-169.*

#### 1.4.3.2. Distribución geográfica y prevalencia de las principales variantes deficitarias

La variante alélica PI\*Z es la más prevalente y suele expresarse en heterocigosis. En líneas generales, se aprecia una mayor prevalencia en los países



de Europa Occidental (frecuencia génica media = 0'0140)(13), alcanzando su culmen en el sur de Escandinavia, Reino Unido y norte de Francia (frecuencia génica media > 0'0200), (ver fig.3a).

Hasta la fecha se han llevado a cabo tres estudios epidemiológicos de referencia en Suecia, Estados Unidos y Dinamarca, respectivamente. El primero de ellos<sup>(14)</sup> se trató de un cribado neonatal entre 1972 y 1974, en el que participaron 200.000 recién nacidos. Se detectó un caso de déficit grave homocigoto ZZ por cada 1.600 neonatos (0.06%). El estadounidense se trató de un trabajo realizado en 1998, en el que fueron analizadas las muestras de sangre de 20.000 donantes. Se observó un caso de déficit grave homocigoto ZZ por cada 2.850 donantes sanos <sup>(15)</sup>. El danés, finalmente, es el estudio epidemiológico más reciente. Fue publicado en 2002, sobre la base del “Copenhagen City Heart Study”<sup>(16)</sup>. A diferencia de los anteriores, la población de estudio la constituía 9.187 individuos seleccionados aleatoriamente. La prevalencia estimada en este trabajo (1:1.500 sujetos) era similar a la del estudio sueco<sup>(14)</sup>, si bien se detectó que la frecuencia génica del alelo Z era discretamente superior (0,049). Este hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que la prevalencia del gen PI\*Z disminuye a lo largo de toda Europa, de norte a sur y de oeste a este, de ahí que la zona menos afectada sea Europa oriental<sup>(17)</sup>.

Con respecto al **norte y centro de Europa**, se ha observado una mayor prevalencia de la variante deficitaria Z en el sur de Suecia<sup>(18)</sup>, en Dinamarca<sup>(19)</sup> y en Holanda<sup>(20)</sup>, países en donde la frecuencia génica del alelo Z alcanza el 2%. Tal y como se aprecia en la fig. 3a, la prevalencia es inferior en el norte de la península escandinava. Por el contrario, Gran Bretaña podría considerarse un área geográfica de alta prevalencia<sup>(21)</sup> con estimaciones próximas a las descritas en Dinamarca o en el sur de Suecia (fig. 3a).

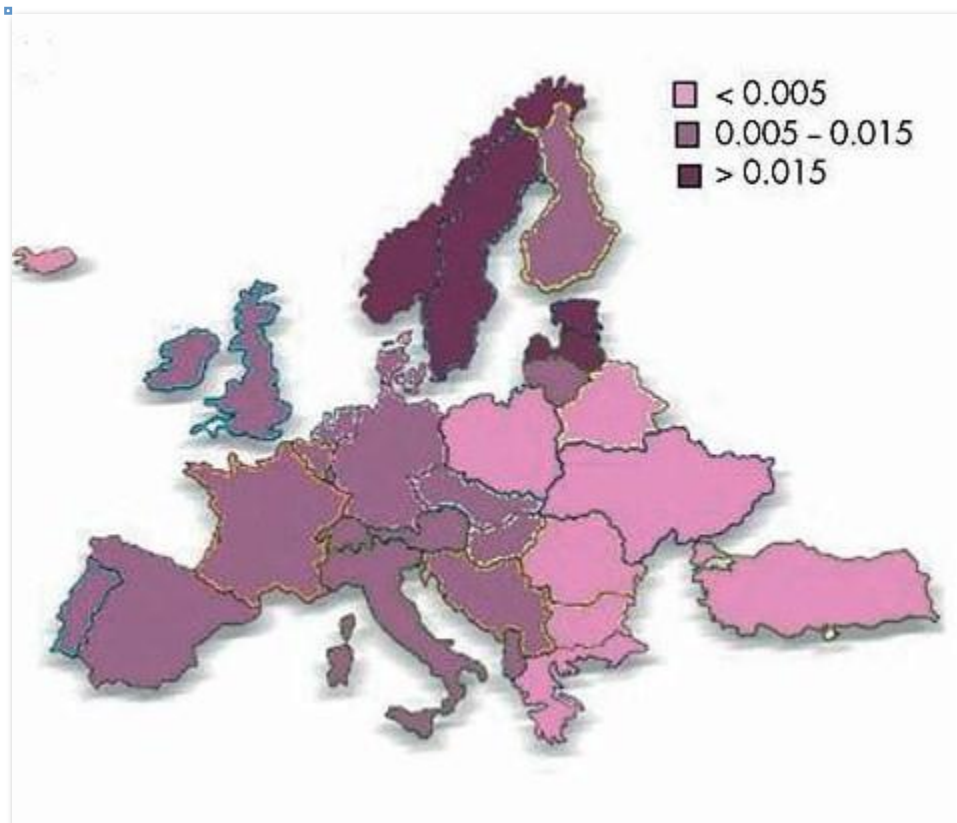


Figura 3a. **Frecuencia del gen PI\*Z en Europa.**

Modificado de *Luissetti M, Seersholm. Epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax 2004; 59: 164-169.*

La frecuencia génica se expresa como el número total de genes Z o S (tanto en homocigosis como en heterocigosis) por cada 1.000 de todos los que componen el sistema PI (Protease Inhibidor).

Respecto a Alemania, pese a ser considerada un área de prevalencia intermedia (aproximadamente 1/4.000 sujetos en todo el país); los estudios publicados hasta la fecha muestran resultados heterogéneos, ya que se han detectado áreas del sur del país en las que se alcanza una prevalencia relativamente alta (1,3%)<sup>(22)</sup>. Una situación similar es la que se aprecia en Francia<sup>(23)</sup> en donde se han descrito las siguientes prevalencias: 1,8 % en el norte, 1,3% en el centro y 1,4% cerca de Lyon<sup>(24)</sup>. Con respecto a **Italia**, de Serres *et al.* publicaron un trabajo en el que se analizaron exhaustivamente 40 cohortes de este país<sup>(25)</sup>, confirmando los resultados de estudios previos<sup>(26)(27)</sup> que describían la existencia de un gradiente decreciente de norte a sur. A raíz de un programa de cribado neonatal en el participaron 9.000 neonatos en una comarca del norte de Italia, Pittschieler K *et al.* llevaron a cabo un estudio comparativo entre 2 cohortes de aquella comarca italiana y una cohorte

alemana, en el que se observó una prevalencia discretamente inferior del gen PI\*Z en el norte de Italia con respecto a Alemania<sup>(28)</sup>. En cuanto a **España**, R. Vidal *et al.*, detectaron una prevalencia de portadores con genotipo PI\*MZ del 3% en su área sanitaria. Por lo tanto, la frecuencia génica estimada del alelo Z fue del 1,5% en España. En el caso del País Vasco la frecuencia estimada de este alelo no es nula, tal y como se pensó durante cierto tiempo, ya que el REDAAT ha localizado portadores del alelo Z en descendientes vascos<sup>(29)</sup>.

En cuanto al **impacto del DAAT fuera de Europa**, resulta obligado analizar la prevalencia del gen en países cuya población proviene de naciones del “Viejo Continente”, esto es, América, Extremo Oriente y Australia. En **Norteamérica**, concretamente en Estados Unidos, la frecuencia observada del gen PI\*Z asciende a 0,0092 (equivalente al área geográfica de más baja prevalencia en Europa). En este resultado influyen no sólo factores raciales, sino también la escasez de cohortes poblacionales adecuadas para llevar a cabo estudios metodológicamente consistentes. Como ejemplo, se podría citar el trabajo de Silverman *et al.* comentado con anterioridad, en el que se estimó una prevalencia del gen PI\*Z de 1:2.800 donantes de sangre<sup>(15)</sup>. En **Sudamérica**, aunque han existido iniciativas para llevar a cabo estudios poblacionales, el análisis de las cohortes no ha aportado datos consistentes. Por el contrario, en **Australia y Nueva Zelanda**, la frecuencia génica del alelo PI\*Z es semejante a la observada en Norteamérica (0,0151 y 0,0395) respectivamente, lo que apoya la hipótesis de la influencia de los fenómenos migratorios en la distribución geográfica de la mutación<sup>(30)</sup>. En **Extremo Oriente** se dispone de estudios de algunas cohortes de Japón, China y el Sur de Corea<sup>(13)</sup>. La frecuencia génica del alelo PI\*Z es 0,0002 en Japón, 0 en China, y 0,0061 en el sur de Corea. Curiosamente, la variante AAT M1 (*A1a*<sup>213</sup>), aislada en aproximadamente el 20-23% de los pacientes con DAAT de raza blanca<sup>(30)</sup>, no se identificó en 156 individuos de una cohorte japonesa. Dado que la variante Z es una consecuencia de la mutación de la base *A1a*<sup>213</sup>, esto explicaría la escasa prevalencia del alelo PI\*Z en Japón y en otras poblaciones orientales. Estos hallazgos también explicarían la existencia de la variante S<sub>iiyama</sub> en Japón<sup>(31)</sup>. Curiosamente, esta

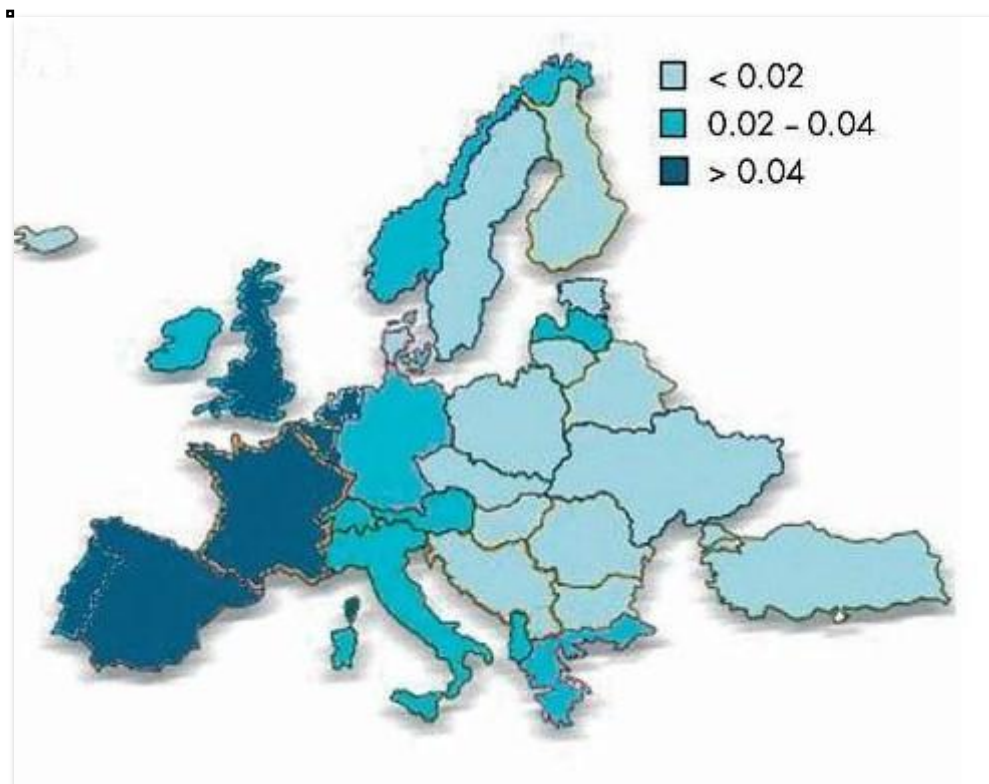
variante M1 surgió de la mutación *Val<sup>213</sup>* (y no *Ala<sup>213</sup>*), y se ha descrito en el 100% de los 156 japoneses investigados<sup>(30)</sup>.

Con respecto a los **países en vías de desarrollo**, quizá no se ha hecho especial énfasis en divulgar que la deficiencia de AAT no sólo afecta a individuos de raza blanca, aunque las conclusiones extraídas del metanálisis de Serres *et al.*<sup>(13)</sup> son francamente contundentes, y muestran una prevalencia significativa del alelo PI\*Z en las regiones del **Magreb** (Marruecos, Túnez, Argelia, Mauritania, Sahara Occidental y Libia), **Oriente Próximo** (Egipto, Líbano, Israel, Turquía, Jordania, Siria, Iraq y Arabia), **Oriente Medio** (Irán, Afganistán, Pakistán y sus países limítrofes), **Centro de África** (Somalia, Kenia, Tanzania y Angola) y su **extremo meridional** (República de Suráfrica). Así mismo, en **países en desarrollo de Extremo Oriente**, como la India y ciertas islas del Pacífico con nexos culturales con Asia (Nueva Guinea y Timor Oriental), la prevalencia no es desdeñable.

La variante alélica PI\*S también muestra un gradiente en Europa, pero inverso al del alelo PI\*Z, ya que es más elevado en el oeste y decrece progresivamente hacia el este. Así, pues, como se aprecia en la figura 3b, **Escandinavia** es un área de baja frecuencia. Con respecto a **Italia**, la frecuencia génica del alelo PI\*S es superior en el norte y disminuye progresivamente hacia el sur. Cabe reseñar que en la Isla de Cerdeña, al contrario que ocurre con la mutación Z, la frecuencia de la variante alélica PI\*S es superior a la de Italia continental. Curiosamente, en el norte de **España**, País Vasco, la frecuencia génica de la variante PI\*S es similar a la del resto de España.

Revisemos a continuación la distribución geográfica y prevalencia del alelo PI\*S fuera de Europa: en **Norteamérica** se ha estimado una frecuencia para el gen PI\*S de 0,0328, superior a la correspondiente al norte de Europa<sup>(25)</sup>; así mismo, en **Australia y Nueva Zelanda**, las estimaciones se asemejan a las obtenidas en norte América (0,0151 y 0,0328, respectivamente); en **Extremo Oriente** las frecuencias apreciadas son ostensiblemente inferiores: Japón, 0,0004; China,

0,0006; y Sur de Corea, 0,0070; en cuanto a el resto de **países en vías de desarrollo**, la frecuencia de la variante PI\*S es relativamente elevada en Oriente Medio y Magreb, en la zona central y sur de África, y en Asia, igualmente, en el área central y sur.



**Figura 3b. Frecuencia del gen PI\*S en Europa.**

Modificado de *Luisetti M, Seersholm. Epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax 2004; 59: 164-169.*

## 1.5. Historia natural del enfisema por déficit de AAT

### 1.5.1. Concepto de historia natural de la enfermedad secundaria a deficiencia de AAT.

El concepto “historia natural de una enfermedad” hace referencia al comportamiento de la misma en el tiempo, a lo largo de la vida de una persona hipotética. Con la historia natural se generan modelos evolutivos que intentan definir los factores que intervienen en su génesis, desarrollo, progresión,

mantenimiento y curación. Si ésta fuera un proceso lineal unívoco sus hallazgos serían fácilmente aplicables a la persona real que desarrolla la enfermedad. Desafortunadamente, en medicina, la práctica totalidad de los procesos admiten alternativas evolutivas, generándose un auténtico “árbol” de posibles historias naturales o escenarios evolutivos. A más “ramificaciones” o alternativas evolutivas existan, más complejo se hace intentar aplicar a una persona concreta los conocimientos provenientes del estudio de la historia natural. Resulta crucial, pues, conocer los factores que determinan una u otra evolución, y así aplicar dichos conocimientos a un caso concreto.

La deficiencia de AAT, es un trastorno genético que se asocia a un incremento del riesgo de diversos síntomas y enfermedades que pueden manifestarse en diferentes sistemas del organismo, fundamentalmente a nivel respiratorio y hepático. En el presente capítulo se abordará exclusivamente la enfermedad pulmonar, incidiendo en sus principales manifestaciones fisiopatológicas, clínicas y anatomopatológicas: obstrucción crónica al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial, bronquitis crónica y agudizada, bronquiectasias y destrucción parenquimatosa en forma de enfisema.

### **1.5.2. Aspectos metodológicos que dificultan el estudio de la historia natural de la deficiencia de AAT**

Hasta la fecha, muchos son los que se han cuestionado cuáles son los factores que influyen en el comportamiento de la enfermedad respiratoria en el tiempo. Lo ideal sería analizar el resultado de estudios longitudinales de cohortes y de base poblacional. Sin embargo, en la actualidad, son escasos los trabajos de investigación que metodológicamente han seguido en el tiempo a individuos homocigotos ZZ tras ser detectados a raíz de su sospecha clínica o a través de programas de **cribado neonatal**<sup>(32)</sup>.

La gran mayoría de los individuos que conforman las series de casos estudiadas han sido diagnosticados a raíz del **estudio familiar** de un caso índice.

Una limitación de los estudios que utilizan registros de pacientes y sus respectivas cohortes es el riesgo de *sesgo de selección* de los sujetos estudiados: los

grupos de pacientes no son totalmente representativos de la población con esta deficiencia, ya que al realizar el reclutamiento a través de médicos especialistas en neumología es más probable que sean seleccionados y estudiados los pacientes con clara sintomatología. Por el contrario, una de sus ventajas es la posibilidad de llevar a cabo los ya referidos estudios familiares, imprescindibles para detectar personas con deficiencia de AAT asintomáticos y sin alteración significativa de la función pulmonar. La supervivencia es otro tipo de *sesgo de selección* que podría afectar los estudios que involucran registros de pacientes, porque normalmente estos pacientes se realizan controles más frecuentes y exhaustivos, cumplen más el tratamiento que la población general y podrían mantener mejor grado de salud. Otro aspecto que dificulta la interpretación de los datos es el hecho de que la proporción de pacientes identificados en estos programas se ve influenciada por la disponibilidad de recursos sanitarios de cada país, lo que impide comparar rigurosamente las cohortes de unos registros nacionales con otras. Así, por ejemplo, en el registro de DAAT del Reino Unido, el 76% de pacientes Pi Z han sido identificados por medio de la investigación de síntomas respiratorios o de enfermedad y un 19% a través de estudios familiares. Proporciones similares han sido observadas por el registro del *National Health, Lung and Blood Institute* (NHLBI) en Estados Unidos (EEUU)<sup>(33)</sup>.

Tradicionalmente, tan sólo un pequeño porcentaje de individuos se identifican mediante pruebas radiológicas, pulmonares o serológicas que muestran resultados anormales o por el desarrollo de enfermedad hepática. Así, pues, en el Registro Británico sólo el 3% de los pacientes fue identificado tras el hallazgo de hepatopatía, aunque es posible que un número mayor de estos pacientes haya sido identificado en otras especialidades médicas o niveles asistenciales<sup>(34)</sup>.

Todos estos **errores sistemáticos**, unidos a la **escasa prevalencia** de la deficiencia de AAT, la convierten en una **enfermedad de diagnóstico tardío**. Stoller JK *et al.*<sup>(35)</sup> estimaron un promedio de 7 años entre el inicio de los síntomas y la fecha del diagnóstico. El paciente prototipo suele tener entre 30 y 40 años, acude a consulta refiriendo disnea u otros síntomas respiratorios inespecíficos tales como tos, expectoración, sibilancias (con o sin cuadro infeccioso acompañante) o intolerancia a los esfuerzos físicos<sup>(33)</sup>.

### 1.5.3. Obstrucción al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial

La obstrucción de las vías respiratorias, se ve reflejada en una espirometría forzada cuando existe una disminución de la relación entre el FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y la capacidad vital forzada (FVC), y puede observarse en sujetos con deficiencia de AAT. Sin embargo, el grado de obstrucción al flujo aéreo (OFA) puede no estar relacionado proporcionalmente con el historial de tabaquismo del paciente. La OFA no siempre es fija, y la semiología en casos de deficiencia de AAT puede ser similar a la que se produce con el asma. Es por esto que numerosos pacientes suelen ser “etiquetados” de asma en la niñez o en la primera edad adulta. En una cohorte sueca que utilizó el cribado neonatal, el 15% de los pacientes identificados fueron diagnosticados con asma a los 22 años de edad<sup>(32)</sup>. En la misma cohorte el 29% de pacientes refirieron tener sibilancias frecuentes. En el amplio registro del NHLBI el 21% del total y el 12.5% de aquellos con un FEV<sub>1</sub> normal tenían asma definida como obstrucción reversible de las vías respiratorias, sibilancias frecuentes y un diagnóstico informado de asma o alergia con niveles de inmunoglobulina E (IgE) heterogéneos<sup>(36)</sup>. Los estudios de hiperreactividad bronquial en estos pacientes son pocos y agrupan a pacientes con diferentes fenotipos, pero sugieren que la hiperreactividad no es más predominante en estos pacientes que en sujetos control<sup>(37)</sup>. Existe, además, una amplia variación en la respuesta broncodilatadora en estos pacientes. En el registro del NHLBI el 28% de los pacientes mostraron reversibilidad de  $\geq 12\%$  y  $>200$  ml en el FEV<sub>1</sub> durante la primera visita y esto fue observado en el 49% del total de visitas contempladas por el estudio<sup>(36)</sup>. En estos pacientes el incremento medio en el FEV<sub>1</sub> fue de 330 ml (intervalo 202-1492), lo que explica por qué muchos pacientes jóvenes recibieron un diagnóstico inicial de asma. De hecho, las respuestas broncodilatadoras también se pueden dar en pacientes que no tienen una disminución del FEV<sub>1</sub> menor al 80% de su teórico, y es relativamente característico de los primeros estadios de la enfermedad.

A pesar de que la obstrucción del flujo respiratorio y la destrucción del parénquima pueden darse simultáneamente en el mismo paciente, no siempre es así. Algunos pacientes presentan un enfisema extenso con muy poca enfermedad de las



vías respiratorias; las razones de dicha preservación relativa de la función pulmonar no son del todo claras. En contraste, algunos pacientes sufren obstrucción grave del flujo respiratorio con escasa enfermedad parenquimatosa y demuestran tener preservada la transferencia del monóxido de carbono (CO).

#### **1.5.3.1. Factores de riesgo que afectan al grado de deterioro de la función pulmonar**

El declive de la función pulmonar puede variar mucho entre pacientes con el mismo fenotipo para la deficiencia de AAT<sup>(38)</sup>, y puede ser significativamente diferente en hermanos con el mismo fenotipo. Se ha demostrado que existen algunos factores medioambientales que afectan al desarrollo y la progresión de la enfermedad en estos pacientes, pero es probable que otros factores inherentes sean también importantes: tabaquismo, agudizaciones, factores medioambientales, reversibilidad broncodilatadora, edad, función pulmonar basal y factores genéticos.

El **tabaquismo** es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfisema y obstrucción de las vías respiratorias en la deficiencia de AAT. Piitulainen *et al.* objetivaron un mayor empeoramiento anual en la tasa de descenso del FEV<sub>1</sub> en fumadores habituales (70 ml/año, intervalo de confianza del 95% -IC<sub>95%</sub>- :58-82) comparada con ex-fumadores (41 ml/año, IC<sub>95%</sub>:36-48) y no fumadores (47ml/año, IC<sub>95%</sub>:41-53)<sup>(39)</sup>. Otros estudios han mostrado incluso mayores grados de deterioro de la función pulmonar en fumadores<sup>(40)</sup>. Además, podría haber una relación dosis-respuesta entre la dosis acumulada y la alteración del FEV<sub>1</sub> con el tiempo<sup>(41)</sup>. El consumo de tabaco puede afectar la función pulmonar tan temprano como a los 18 años, con un significativo descenso del FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC en fumadores respecto a no fumadores<sup>(42)</sup>. No obstante, el hábito tabáquico no acaba de explicar la variabilidad observada, y pacientes que nunca han fumado continúan mostrando oscilaciones en el curso de su seguimiento clínico<sup>(43),(44)</sup>. Recientemente, el grupo de Malmö liderado por la Dra. Piitulainen, ha querido ir más allá, y ha publicado un estudio en el que se ha analizado la **función pulmonar** a los 30 años de edad del grupo de recién nacidos suecos sometidos al referido cribado neonatal entre 1972-1974. Para ello se comparó a los individuos con déficit grave

(PiZZ) y moderado (PISZ) con un grupo control de la población general PiMM. El objetivo fue comparar volúmenes estáticos, dinámicos y difusión (DLCO) en función de que fuesen fumadores activos o nunca fumadores. Se apreció que la función pulmonar de los individuos PiZZ no llegaba a afectarse en los 30 primeros años de vida; sin embargo, en los individuos con este fenotipo que reconocían ser fumadores activos se detectaron parámetros funcionales alterados e indicativos de enfisema precoz<sup>(45)</sup>.

El tabaquismo pasivo durante un período de exposición de más de 10 años ha sido relacionado con el desarrollo de bronquitis crónica en no fumadores<sup>(46)</sup>, pero no se ha encontrado evidencia de que exista una relación entre tabaquismo pasivo en la edad adulta y el deterioro de la función pulmonar. No obstante, se ha asociado el consumo de tabaco de los padres con algunos cambios en la función pulmonar en adolescentes con este trastorno<sup>(42)</sup>, y puede ser que el tabaquismo pasivo durante la niñez reduzca la máxima capacidad pulmonar potencialmente alcanzable en la primera edad adulta.

Con respecto a las **agudizaciones**, las infecciones de las vías respiratorias inferiores pueden afectar también el curso clínico del enfisema por DAAT<sup>(47)</sup>. Los síntomas de tos y sibilancias están asociados con infecciones previas<sup>(47)</sup>. El efecto de las agudizaciones puede evidenciarse más en pacientes con enfermedad de leve a moderada y se ha demostrado una correlación entre un aumento en el número de las mismas y el deterioro de la transferencia gaseosa<sup>(48)</sup>. Por lo tanto, es probable que las intervenciones que reducen la frecuencia de las agudizaciones puedan también reducir este deterioro. De hecho, la terapia sustitutiva con AAT, la cual puede disminuir la pérdida de función pulmonar en algunos pacientes<sup>(49)</sup>, también puede asociarse con una reducción en la frecuencia y gravedad de las agudizaciones<sup>(49)</sup>, aunque son necesarios ensayos clínicos metodológicamente depurados para sustentar esta hipótesis. No obstante, se ha demostrado que infusiones regulares de AAT reducen las concentraciones de leucotrieno B4 en las vías respiratorias<sup>(50)</sup>, y se piensa que este factor quimiotáctico del neutrófilo es central en los episodios de exacerbación.

En relación a los **factores medioambientales** el uso doméstico de calefactores de queroseno (combustible con alto índice de contaminación ambiental

y prácticamente obsoleto en países desarrollados), así como una historia laboral de al menos 10 años como agricultor han sido asociados con empeoramiento sintomático y funcional en los pacientes Pi\*ZZ no fumadores del Registro Sueco<sup>(44)</sup>. Se encontró que la exposición ocupacional a gases, vapores o polvo es un factor de riesgo independiente para el deterioro de la función pulmonar en pacientes mayores que nunca habían fumado<sup>(51)</sup>. También se demostró que la exposición al polvo mineral, detectada por cuestionarios auto-administrados, está independientemente asociada con tos crónica y limitación del flujo respiratorio después de ajustar por edad y tabaquismo en un grupo de pacientes americanos con enfermedad más grave<sup>(52)</sup>. Sin embargo, todavía no se tiene claro si es consecuencia de una alta exposición total a la inhalación de muchos agentes o a un efecto específico del polvo mineral. En conjunto, estos estudios sugieren que las exposiciones medioambientales pueden estar asociadas al desarrollo de síntomas respiratorios en estos pacientes y también pueden ser factores que contribuyan al deterioro de la función pulmonar. Son necesarios más estudios para objetivar los efectos de cada uno de los agentes e identificar a los grupos de sujetos que podrían ser más susceptibles a dichos efectos.

En cuanto al componente de hiperreactividad bronquial, se ha demostrado que la **reversibilidad broncodilatadora** está asociada con una caída más rápida en FEV<sub>1</sub> y es un factor predictivo independiente de su declive después de ajustar por edad, sexo y tabaquismo<sup>(36)(47)</sup>. Otros rasgos “asmátiformes” como las crisis de sibilancias y niveles elevados de IgE no han sido asociados con un mayor deterioro de la función pulmonar.

En relación con la edad se ha descrito que esta, el sexo masculino y la historia de sibilancias fueron factores predictivos independientes para el deterioro de la función pulmonar en 225 pacientes Pi\*ZZ que no habían fumado nunca<sup>(53)</sup>, pero la relación entre la edad y el grado de declive de la función pulmonar es mucho menos comprendida debido a diversos factores de confusión. Eden *et al.* apreciaron que los pacientes que tuvieron un deterioro más rápido de la función pulmonar fueron aquellos entre 30 a 44 años, y la edad se mantuvo como un factor independiente para la predicción del grado de pérdida de la función pulmonar después de ajustar para otros factores de confusión<sup>(36)</sup>.

En cuanto a la **función pulmonar basal**, en un estudio llevado a cabo con pacientes Pi\*ZZ del Registro del Británico se observó una correlación entre el FEV<sub>1</sub> inicial y su posterior deterioro. Curiosamente, los pacientes afectados de forma más grave fueron los que experimentaron menores oscilaciones en su grado de obstrucción medido por el FEV<sub>1</sub><sup>(49)</sup>. Por el contrario, los pacientes con obstrucción leve-moderada experimentaron mayores oscilaciones en el FEV<sub>1</sub> a través del tiempo. Este hallazgo podría deberse a un *sesgo de supervivencia*, que induzca a seleccionar a grupos de pacientes graves cuya función pulmonar disminuye más lentamente.

El componente genético no es menos importante. Otros **factores genéticos** no identificados pueden llevar a una predisposición hacia un deterioro acelerado de la función pulmonar o a un aumento en la susceptibilidad a los efectos del tabaco<sup>(53)(54)</sup>. Estudios recientes indican la existencia de mutaciones genéticas que podrían actuar modificando la historia natural de los sujetos PiZZ.

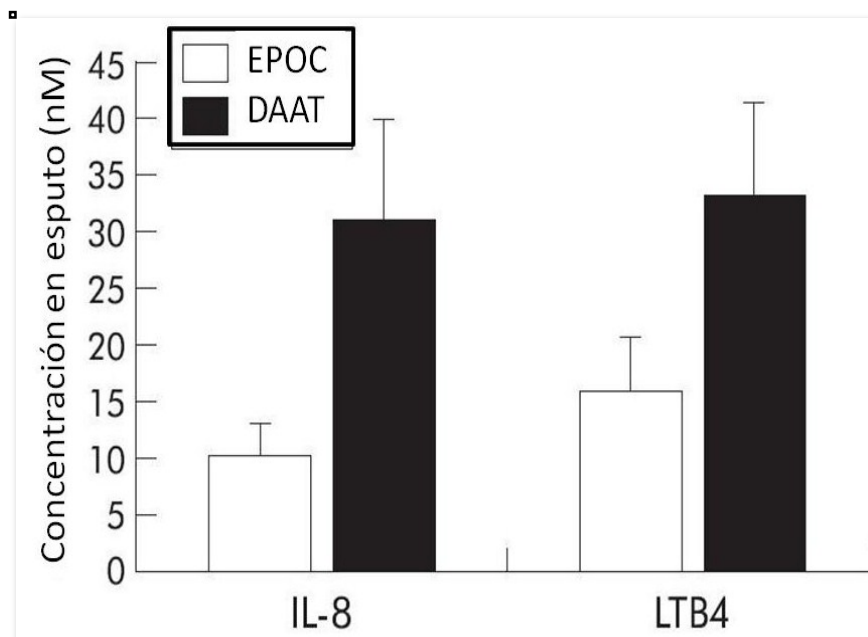
Se ha demostrado un aumento significativo de un polimorfismo en el gen de la *sinetasa del óxido nítrico endotelial* (C774T) en individuos Pi\*ZZ con un FEV<sub>1</sub> < 35%<sup>(55)</sup>.

Rodríguez *et al.*<sup>(56)</sup> han descrito un aumento de la frecuencia de polimorfismos en la *glutación 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.

#### **1.5.4. Bronquitis crónica. Agudizaciones.**

Ciertos registros de pacientes con deficiencia de AAT muestran que al menos el 43% de los pacientes tienen expectoración crónica, según lo define el criterio del *Consejo de Investigación Médica* (“Medical Research Council”, MRC), incluso en no fumadores. Los pacientes con bronquitis crónica han mostrado una obstrucción de flujo respiratorio más grave y un enfisema más extenso que aquellos que no la padecen, a pesar de las similitudes en la edad y en el historial de tabaquismo<sup>(57)</sup>. Sobre la base de datos de los pacientes del Registro de deficiencia de AAT del Reino Unido se ha descrito que las exacerbaciones bronquíticas tienen lugar normalmente en episodios de 14 días de duración<sup>(58)</sup> y afectan aproximadamente al 50% de estos

individuos. Las exacerbaciones ocurren con más frecuencia en pacientes con bronquitis crónica<sup>(59)</sup>, en pacientes índice identificados como resultado de su enfermedad pulmonar y en aquellos con enfermedad más grave, según describe la Iniciativa Global para la Enfermedad Obstructiva Pulmonar (GOLD, por sus siglas en inglés)<sup>(60)</sup>. Los episodios están asociados con un mayor grado de inflamación que en pacientes no deficientes de AAT (fig.4)<sup>(61)</sup>.



**Figura 4.** Concentraciones medias en esputo de moléculas quimiotácticas al comienzo de una exacerbación en pacientes EPOC sin déficit de DAAT (grupo control) y pacientes con DAAT. En los pacientes afectados de DAAT los niveles de IL-8 y leucotrieno B4 (LTB4) fueron significativamente más altos ( $p = 0,01$  y  $p = 0,02$ , respectivamente). EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica). Modificado de *N Needham, RA Stockley. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. Thorax 2004; 59: 441-445.*

### 1.5.5. Bronquiectasias

La presencia de ectasias bronquiales en pacientes con deficiencia de AAT está bien descrita y en series que utilizan la TC (tomografía computarizada) de tórax para su detección la incidencia varía de 41 a 43%<sup>(62)(63)</sup>. Sin embargo, el estudio más amplio sobre la incidencia de bronquiectasias observó un 26%<sup>(57)</sup>, que es similar al encontrado en pacientes con EPOC común<sup>(64)</sup>, lo que sugiere que la incidencia no es mayor. Para sustentarlo, Cuvelier *et al.* realizaron una comparación entre un grupo de pacientes con bronquiectasias, la mayoría

diagnosticados por TC, y un grupo de pacientes control, y encontraron fenotipos de AAT similares, así como frecuencias genéticas parecidas en los dos grupos<sup>(65)</sup>. Se detectó una frecuencia superior de alelos Pi\*Z en pacientes con bronquiectasias que tenían además enfisema, pero el número de pacientes con fenotipo Pi ZZ fue demasiado pequeño para llegar a conclusiones firmes. A pesar de que las bronquiectasias observadas suelen tener una magnitud importante y generalmente se asocian a expectoración cuantiosa y a diario, la broncorrea crónica por sí misma no es una característica clínica sensible ni específica para detectar la presencia de bronquiectasias y el examen tomográfico de alta resolución (TCAR) continúa siendo el método más fiable para su diagnóstico<sup>(57)</sup>.

#### **1.5.6. Enfisema pulmonar**

La estrecha relación entre la deficiencia de AAT y el desarrollo de enfisema fue descrita por primera vez en 1963<sup>(66)</sup>. Con frecuencia la enfermedad aparece antes en estos pacientes que en aquellos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y frecuentemente sin relación proporcional con el consumo acumulado de tabaco. El patrón típico muestra un predominio del enfisema en las bases pulmonares, a pesar de que éste puede afectar cualquier región pulmonar. La radiografía de tórax puede mostrar hiperdistensión y atenuación de las sombras vasculares. La formación de bullas también puede asociarse al pulmón enfisematoso<sup>(67)</sup>. El análisis de la función pulmonar en pacientes sintomáticos muestra frecuentemente evidencia de volúmenes pulmonares aumentados y retención de aire, así como también una DLCO alterada<sup>(48)</sup>. No obstante, este cuadro no es universal e incluso pacientes con obstrucción respiratoria grave y enfisema prominente en la TC pueden tener una transferencia gaseosa normal<sup>(68)</sup>. En este sentido, J. Holme y R.A. Stockley<sup>(69)</sup> investigaron las posibles diferencias en la distribución del enfisema y en el estado de salud en pacientes con deficiencia grave de AAT (PiZ) y discordancia clínico – funcional. Se comparó la densidad pulmonar por TC, la presión arterial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>), y la puntuación obtenida en el cuestionario de St. George (SGRQ) con el FEV<sub>1</sub> y la capacidad de difusión (DLCO) corregida por la ventilación alveolar (KCO) en 4 grupos de pacientes: 1) FEV<sub>1</sub> y KCO normal

(>80% de su teórico); 2) FEV<sub>1</sub> alterado y KCO normal; 3) FEV<sub>1</sub> normal y KCO alterada; y 4) FEV<sub>1</sub> y KCO alterados. Curiosamente, los pacientes del grupo 2 destacaron por tener el mayor grado de enfisema en las bases pulmonares, mientras que los de los grupos 2,3 y 4 fueron los que mostraron mayor afectación en lóbulos superiores (p = 0.003, 0.044, y < 0.001, respectivamente). En relación al grado de hipoxemia, en los grupos 2 y 4 se detectaron niveles más bajos de PaO<sub>2</sub>, (p< 0.001). Todos los grupos con alteración de la función pulmonar obtuvieron mayor puntuación en el SGRQ. Este estudio demostró que las alteraciones de la KCO se asocian más con enfisema apical, y que además, los pacientes con alteración aislada de la KCO experimentan peor estado de salud<sup>(69)</sup>. Todo lo expuesto indica la importancia de medir periódicamente la capacidad de difusión en todos los pacientes sintomáticos. La valoración de la fisiología respiratoria en el laboratorio especializado de función pulmonar y el estudio tomográfico, correlacionados con las características clínicas del enfermo, define el fenotipo de la EPOC, y más aún en el enfisema secundario a DAAT<sup>(69)</sup>. Por lo tanto, limitarse al control evolutivo con espirometría impide identificar el fenotipo del enfermo y pautar un tratamiento individualizado<sup>(69)</sup>.

#### **1.5.7. Otros marcadores pronósticos en la historia natural de la deficiencia de AAT**

Aparte del deterioro de la función pulmonar, la medida de la densidad pulmonar mediante TC también se ha utilizado como marcador pronóstico en pacientes con DAAT, y su disminución se relaciona con un incremento significativo de la mortalidad a los 5 años<sup>(70)</sup>. Otro factor que se ha asociado de forma independiente a la supervivencia en individuos con DAAT es el índice de masa corporal (IMC), con un aumento de la mortalidad en individuos con un IMC inferior a 20<sup>(71)</sup>.

### **1.6. Los registros de pacientes**

#### **1.6.1. Concepto y utilidad clínico-epidemiológica.**

En Epidemiología se aplica el término “Registro” al fichero de datos concernientes a todos los casos de una enfermedad particular, o a otras condiciones relevantes de salud, en una población definida, de tal manera que los casos puedan ser relacionados con la enfermedad de base<sup>(72)</sup>. Los registros definidos así se consideran *poblacionales*, mientras que se denominan *hospitalarios* o *clínicos*, a aquellos que se restringen al ámbito de uno o varios hospitales o sistemas de atención clínica. En los registros de enfermedades de base poblacional la información procede de todos aquellos centros, públicos y privados, en los que se diagnostican y/o tratan los pacientes con una enfermedad determinada. Su principal ventaja es la de disponer de un denominador poblacional, lo que permite calcular la incidencia de la enfermedad en su ámbito<sup>(73)</sup>. Si además se realiza seguimiento de los casos, también se podrá calcular la supervivencia. Por tanto, una de sus aportaciones básicas es la de proporcionar una visión de la magnitud de la enfermedad en el área geográfica que abarca<sup>(74)</sup>. Esta visión global constituye una exigencia para el control de los sesgos de selección en la realización de estudios epidemiológicos.

Se consideran Enfermedades Raras (ER), incluidas las de origen genético, aquellas con peligro de muerte o discapacidad crónica (dependencia permanente del sistema socio-sanitario), con problemas añadidos en cuanto a la dificultad diagnóstica (escasa investigación etiológica y/o terapéutica) y cuya prevalencia es menor de 5 casos por 10.000 habitantes en la Comunidad. Esta definición de ER, usada en la Unión Europea<sup>(75)</sup> es de naturaleza epidemiológica y el límite de frecuencia para la inclusión bajo esta denominación es arbitrario, de modo que en los EEUU está fijado en 7 por 10.000 habitantes y en Japón en 4 por 10.000 habitantes. Este es el caso de la enfermedad secundaria a DAAT. Así pues, no resulta difícil entender por qué la mayoría de ellas han sido poco estudiadas, y que su escaso conocimiento haga que el diagnóstico se retrase, o incluso que algunas no lleguen a ser diagnosticadas, lo que dificulta la adopción de medidas preventivas o terapéuticas.

### **1.6.2. Registros internacionales**



La disponibilidad de tratamiento sustitutivo para el enfisema secundario a DAAT marcó un antes y un después, 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. Las razones son diversas: en primer lugar, el hecho de que la mayoría de los pacientes que se diagnostican se hacen en estadios avanzados, con los problemas éticos que ello conlleva; por otro lado, la necesidad de contar con un período de seguimiento prolongado, y la existencia de numerosos factores de confusión que podrían invalidar los resultados.

En términos epidemiológicos, 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 el registro del NHLI, que se inició en 1988, incluyendo hasta octubre de 1992 a 1.129 pacientes procedentes de 37 centros de EEUU y Canadá<sup>(49)</sup>.

El Registro Danés se fundó en 1978 y ya en 1994 incluía más de 500 individuos<sup>(76)</sup>. Suecia es un país pionero en el estudio de esta enfermedad, ejemplo de ello es el programa de “cribado” neonatal que se llevó a cabo entre 1972-1974, en el que se detectaron 129 individuos con fenotipo PiZ<sup>(77)</sup>. En 1991 se dio un paso más, creándose su propio registro nacional, que en diciembre de 1994 incluía a 665 personas<sup>(77)</sup>. El español se fundó tan sólo 2 años después del sueco, en 1993.

La experiencia clínica y terapéutica alcanzada tras la autorización del tratamiento sustitutivo en países con una sólida infraestructura sanitaria y de investigación (EEUU, Canadá, Alemania, España, Italia) motivó numerosas hipótesis relacionadas con la historia natural de la enfermedad secundaria a deficiencia de AAT, y más aún considerando el potencial beneficio del tratamiento sustitutivo. En el contexto de este debate, en marzo de 1996 se celebró una reunión en Génova, auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la que se diseñaron una serie de estrategias para optimizar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad: crear un documento de consenso para el manejo de los pacientes, mejorar las estrategias de detección de datos, e incentivar la puesta en marcha de estudios aleatorizados y controlados con placebo para determinar la efectividad del tratamiento sustitutivo<sup>(78)</sup>. Una de las iniciativas más pragmáticas fue la creación de

un registro internacional, esto es, una organización científica multinacional que tuviera alcance más allá del “Viejo Continente”, involucrando a países como Nueva Zelanda, Australia, Sudáfrica, Argentina, Brasil y Canadá, y a la que se denominó *AAT Deficiency Internacional Registry* (AIR). Actualmente, el Registro incluye pacientes de 21 países (de cuatro continentes), y se accede instantáneamente a través de este vínculo: <http://aatregistry.org><sup>(79)</sup>. Los criterios de inclusión comprenden no sólo los fenotipos PiZZ, sino también PiSZ y otras variantes deficitarias menos prevalentes. Los datos clínico – demográficos aportados por la base de datos del cada registro nacional son transferidos a una base de datos internacional ubicada en la Universidad de Malmö, Suecia<sup>(80)</sup>. Toda la información es confidencial y se garantiza la privacidad de datos del paciente. Los representantes de los países miembros se reúnen al menos 2 veces al año en una asamblea enfocada a discutir temas relacionados con la investigación, el progreso y la innovación en este trastorno genético. Uno de los miembros actúa como coordinador responsable del funcionamiento del grupo. Ejemplos de la buena dinámica del mismo son el alto grado de motivación de los representantes y su iniciativa por actualizar con el máximo rigor cada uno de los registros nacionales. Este es el caso del registro español, del que se tratará con mayor detalle<sup>(81)</sup> y el alemán<sup>(82)</sup>. Curiosamente, este último, creado por Konietzko *et al.* en Essen a finales de los 80, ha sido objeto de un esfuerzo de actualización por el grupo de Vogelmeir *et al.* en la Universidad de Marburg, a donde se trasladó en 2004<sup>(82)</sup>.

Ciertamente, 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>(83)</sup>.

### **1.6.3. Registro español**

El Registro Español (REDAAT) se fundó en 1993<sup>(84)</sup>, sus propósitos iniciales fueron: *a)* conocer las características y la frecuencia del DAAT en España; *b)* establecer normativas adaptadas a nuestro entorno 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 retraso en el conocimiento del déficit y su infradiagnóstico, y *e*) ofrecer soporte técnico para la determinación del fenotipo Pi y, si fuera necesario, del genotipo en los individuos con sospecha contundente de DAAT.

El REDAAT se incorporó en 1999 al Registro Internacional (AIR). Lara B *et al.* describieron ese proceso: una tarea esmerada y complicada, pero razonablemente fructífera, ya que nos posicionaba en la mayor red multinacional de investigación y tratamiento de la deficiencia de AAT, con el compromiso implícito de compartir sus objetivos y contribuir a su desarrollo<sup>(81)</sup>. Pese a que los datos clínicos de los pacientes registrados entre 1993 y 1999 no pudieron actualizarse pormenorizadamente, debido a que no se llevaba a cabo a través de internet, se incluyeron 301 pacientes, el 69% eran varones y el 46% referían historia de tabaquismo. Su edad media era 46 años (DE= 13), 284 (94%) tenían fenotipo ZZ, y el 49% recibía tratamiento sustitutivo. A partir de 1999, el registro de los pacientes deficitarios (PiZZ, variantes deficitarias raras y PiSZ) se vino realizando a través de la web de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>(85)</sup> ([www.separ.es/air](http://www.separ.es/air)). Durante este segundo período, se registraron 161 pacientes más, de los cuales, el 63% eran varones, con edad media de 44 años (DE=16)<sup>91</sup>. Desde junio de 2007, el Registro español de pacientes con DAAT cuenta con su propio dominio y página web (<http://redaat.es>)<sup>(86)</sup>. En ella es posible encontrar información general del Registro, de sus coordinadores y responsables de las diferentes comunidades autónomas, así como acceder al laboratorio central del Registro y a publicaciones.

En el año 2003, dentro de la convocatoria del Ministerio de Sanidad y Consumo de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, se creó la Red Epidemiológica de Investigación sobre Enfermedades Raras (REpIER)<sup>(87)</sup>, en la que participan 100 investigadores (epidemiólogos, clínicos, farmacólogos, biólogos, inmunólogos y genetistas) de 16 instituciones de salud pública y hospitales. Uno de los objetivos de REpIER es crear un sistema de información epidemiológico y de servicios sanitarios sobre enfermedades raras, y una de las actividades que plantea es revisar la utilidad de los recursos en el referido ámbito.

## 1.7. Tratamiento de la deficiencia de AAT

### 1.7.1. Fundamentos del tratamiento sustitutivo. Eficacia bioquímica.

El descubrimiento de la estructura y función de la proteína AAT, y su posterior aislamiento y proceso de purificación, ha permitido diseñar un modelo de terapia sustitutiva enfocada a frenar la progresión de la enfermedad pulmonar secundaria a deficiencia de AAT<sup>(88)</sup>. Wewers *et al.*<sup>(89)</sup>, pioneros en esta línea de investigación, describieron que una forma eficaz y directa de frenar esa “elastinólisis desmesurada” era reponer la antiproteasa deficitaria, y así, restablecer la acción protectora que desempeña en el tracto respiratorio. Actualmente, las normativas nacionales e internacionales se muestran a favor de esta estrategia, aunque reseñan que el abordaje del enfisema pulmonar que desarrollan estos pacientes debe comprender las medidas farmacológicas y no farmacológicas comunes a los pacientes con EPOC sin deficiencia de AAT<sup>(90)</sup><sup>(91)</sup><sup>(92)</sup><sup>(93)</sup>.

Desde 1987 se dispone de AAT purificada procedente de plasma de donantes para administración intravenosa. Ésta debe ser 99% tipo MM (preferiblemente M1M1), y ha de tener el patrón típico de migración en las gelatinas de enfoque isoeléctrico característico de MM. El 1% restante contiene diferentes cantidades de AAT inactiva (como, por ejemplo, agregados de proteína formados durante el proceso de manufacturación) y cantidades ínfimas de otras proteínas derivadas del plasma.

Los criterios de eficacia bioquímica incluyen: a) evidencia de que el tratamiento aumenta los niveles séricos por encima del umbral protector y que lo hace durante todo el intervalo de dosis; b) evidencia de que su capacidad funcional para oponerse a la elastasa de los neutrófilos estará conservada tras la infusión. En este sentido, se ha demostrado que la sustancia infundida mantiene su actividad enzimática en plasma y en lavado broncoalveolar; además su actividad a nivel pulmonar se correlaciona de forma directa con su concentración plasmática<sup>(89)</sup>, 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 corresponden con las concentraciones

obtenidas antes de la siguiente dosis tras la necesaria para alcanzar el estado estacionario.

A partir de estudios epidemiológicos, se ha estimado que  $C_{\min}$  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 si se compara con sujetos sanos no fumadores<sup>(93)</sup>. Como la vida media de la AAT infundida es de entre 4 y 5 días, las primeras pautas de administración ensayadas tuvieron una periodicidad semanal<sup>(94)</sup>. Aún en la actualidad, la pauta recomendada en ficha técnica es la de 60 mg/Kg/semana. No obstante, ya que tanto los médicos como los pacientes prefieren dosis de administración endovenosa menos frecuentes, se han ensayado otras pautas cada 14, 21 y 28 días. Los resultados desde el punto de vista bioquímico de las mismas se resumen en la tabla III.

### **1.7.2. Eficacia clínica**

Los criterios que deben reunirse para asegurar una adecuada efectividad clínica incluyen: a) evidencia de que la infusión endovenosa de AAT retarda la progresión del enfisema y/o confiere otros beneficios clínicos como disminución de la morbilidad o aumento de supervivencia; b) evidencia de que su administración es segura, es decir, que tiene una amplia “ventana terapéutica” (diferencia entre una dosis habitualmente efectiva y una dosis que pueda producir efectos graves o peligrosos). Los estudios disponibles al respecto utilizan una variedad de diseños, incluyendo estudios observacionales (algunos con controles concurrentes), dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y un análisis integrado de los dos últimos. Las variables principales utilizadas en los estudios clínicos disponibles incluyen la tasa de deterioro del FEV<sub>1</sub>, la tasa de mortalidad, la tasa de cambio en la densidad pulmonar medida con TC y la frecuencia de exacerbaciones o infecciones bronquiales. Otros marcadores clínicos incluyen marcadores inflamatorios en el esputo, así como productos de degradación de la elastina en orina.

**Tabla III**

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

Autor	N	AAT sérica, Media mg/dl (DE)	Método	Dosis	Resultados*
Wewers <sup>(89)</sup>	21	30 (1)	IDR	60mg/Kg/7días	C <sub>min</sub> = 126 mg/dl (DE = 1) con aumento de actividad antielastasa en suero y BAL
Schwaiblmair <sup>(117)</sup>	20	43 (4)	IDR	60mg/Kg/7días >3.000 dosis	C <sub>min</sub> > 100 mg/dl durante 36 meses
Schmidt <sup>(118)</sup>	20	18 (3,2)	IDR	60mg/Kg/7días	A los 6 meses todos con C <sub>min</sub> > 80 mg/dl
Wencker <sup>(104)</sup>	443	33 (22)	NF	60mg/Kg/7días >58.000 infusiones	C <sub>min</sub> siempre > 80 mg/dl, media 95 mg/dl
Barker <sup>(119)</sup>	21	67 (15)	NF	120mg/Kg/14días	Tras 9 dosis, C <sub>min</sub> >80 mg/dl hasta el día 8 y > 70 mg/dl hasta el día 10 en todos. C <sub>min</sub> > 70 mg/dl en el día 14 sólo en 1 caso
Miravittles <sup>(102)</sup>	6	25 (4)	NF	240mg/Kg/28días >250 infusiones	En 3 casos C <sub>min</sub> entre 45 y 46 mg/dl. Otros 3 presentaron C <sub>min</sub> entre 35 y 36 mg/d
Hubbard <sup>(107)</sup>	9	35 (10)	IDR	250mg/Kg/28días	Tras una dosis, C <sub>min</sub> > 80 mg/dl durante 21 días. Tras 12 meses C <sub>min</sub> > 80 mg/dl durante 25 días. C <sub>min</sub> media a los 28 días 67 mg/dl (DE = 10)
Dirksen <sup>(95)</sup>	26	32 (8)	NF	250mg/Kg/28días	C <sub>min</sub> > 80 mg/dl durante 23-24 días
Soy <i>et al.</i> <sup>(110)</sup>	7 (PK)	24 (1)	NF	Varios regímenes	C <sub>min</sub> > 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 <sub>min</sub> > 50 mg/dl durante sólo 22 días. Dosis de 180 mg/kg/21 días pueden mantener C <sub>min</sub> > 50 mg/dl durante 85% del tiempo.
Padulles Zamora <i>et al.</i> <sup>(120)</sup>	7 (PK)	36 (3)	NF	Varios regímenes	Ciclos de 60 mg/kg/semana y 120 mg/kg/14 días consiguen alcanzar C <sub>min</sub> > 50 g/L en el 100% de los pacientes. Dosis de 180 mg/kg/21 días logran C <sub>min</sub> > 50 g/L en el 76% de la pacientes.
Piitulainen <i>et al.</i> <sup>(121)</sup>	4 (PK)	24-46	NF	Las dosis individualizada, 2 veces por semana durante 4 semanas	Con una pauta de 1 o 2g, dos veces a la semana, niveles plasmáticos > 0,70 g/L; el consumo medio de la AAT se redujo significativamente.

\*Todos los valores referidos se refieren a valores valle, antes de la siguiente dosis.  
AAT: alfa-1-antitripsina; BAL: lavado broncoalveolar; C<sub>min</sub>: 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

El estudio de Dirksen *et al.*<sup>(95)</sup> es, sin duda, un trabajo de referencia, ya que hasta hace poco tiempo era el único ensayo clínico que comparaba el tratamiento con AAT humana, a dosis de 250 mg/Kg/28 días, con placebo, con un diseño

aleatorizado y a doble ciego. Este 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>(95)</sup>. El mismo grupo de investigación, sobre la base de los avances metodológicos aplicados a la medición de la densidad pulmonar con TC<sup>(96)</sup>, publicó los resultados de un interesante ensayo clínico, EXACTLE (“EXAcerbations and CT scans as Lung Endpoints in Alpha-1 antitrypsin deficiency”)<sup>(96)</sup>. Según Parr *et al.*<sup>(97)</sup> la reproducibilidad de los exámenes tomográficos se ve alterada por variaciones en el grado de inspiración del paciente, especialmente si se cuantifica todo el tejido pulmonar; de ahí que sugieran analizar las áreas específicas que más se afectan enfisema secundario a deficiencia de AAT y se realice una corrección en función del volumen de tejido pulmonar completo. El estudio de Parr *et al.* determina que el parámetro más sensible para detectar el efecto del tratamiento sustitutivo en la densidad pulmonar es el llamado PD15 (por sus siglas en inglés “15th Percentile Density”). Utilizando este parámetro los autores observaron que el efecto del tratamiento sustitutivo se detecta más en el tercio basal de los pulmones. Empleando la metodología y el análisis anterior, Dirksen *et al.*<sup>(96)</sup> llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado con placebo, en el que participaron 77 sujetos PiZ . El grupo experimental ( $n=38$ ) recibió infusiones semanales de AAT humana (*Prolastina*®), según indica la ficha técnica (60 mg/Kg/día) durante 24-30 meses; mientras que al grupo placebo ( $n=39$ ) le fueron administradas infusiones semanales de albúmina al 2% durante el mismo período de tiempo. El objetivo principal fue evaluar la densidad del tejido pulmonar con TC. Otros objetivos secundarios incluyeron: frecuencia de agudizaciones, estado de salud y diversos índices clave en el análisis fisiopatológico del enfisema pulmonar. Cabe reseñar que se emplearon dos métodos de ajuste según la variabilidad interindividual del volumen pulmonar, así como dos métodos de análisis estadístico. Como resultado, el grupo en tratamiento con AAT experimentó una menor tasa de destrucción del tejido pulmonar secundario al enfisema frente al grupo placebo, empleando los 4 métodos de análisis, con un aceptable nivel de significación estadística, esto es, los valores de  $p$  en el test de contraste de hipótesis estuvieron 0,049 y 0,084 (0,049-

0,084), evidenciando un beneficio contundente del tratamiento sustitutivo en la preservación de la pérdida de tejido pulmonar. En cuanto a la frecuencia de exacerbaciones, pese a que no se apreció una disminución significativa a lo largo del período de seguimiento, si se observó que el nivel de gravedad de las mismas era inferior al del grupo placebo. Como conclusión, este estudio defiende que la medición de la densidad tomográfica pulmonar de manera secuencial es la herramienta más sensible para monitorizar la progresión del enfisema pulmonar, en comparación con los índices fisiopatológicos y del estado de salud del enfermo. Como ambos ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo siguieron el mismo protocolo para la medición de la densidad pulmonar, fue posible realizar un análisis integrado de todos los datos a nivel del paciente. Este análisis, con un importante aumento de la potencia estadística, demostró por primera vez que el tratamiento sustitutivo con AAT IV redujo significativamente la disminución de la densidad de pulmonar y, por lo tanto, demostró que puede reducir el riesgo futuro de la mortalidad en pacientes enfisema secundario a DAAT [110\*].

Los estudios comparativos de seguimiento también han aportado datos importantes acerca de la efectividad clínica del tratamiento sustitutivo. Estos estudios han observado una disminución significativa en la caída del FEV<sub>1</sub> en pacientes con FEV<sub>1</sub> entre 30% y 60%<sup>(98)(99)</sup>. Además, datos del registro NHLBI en EEUU, sobre 1.048 pacientes seguidos entre 3,5 y 7 años, han observado una reducción significativa en la mortalidad del 36% en los pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo de forma continuada o intermitente, comparados con los que no recibían tratamiento (p=0,02)<sup>(95)</sup>. Un efecto interesante del tratamiento sustitutivo es la posible protección frente a las infecciones bronquiales. En relación con este aspecto, los resultados de un estudio observacional sugieren que, efectivamente, los pacientes reducen la frecuencia de agudizaciones tras iniciar el tratamiento sustitutivo(100): este hecho podría estar en relación con la restitución a nivel bronquial del estado de equilibrio proteasa/antiproteasa y de inflamación en los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo<sup>(50)</sup>. Es difícil de evaluar el efecto del tratamiento sustitutivo en pacientes con EPOC muy grave (FEV<sub>1</sub><30%), debido a que fallecen o son sometidos a trasplante pulmonar antes de completar un seguimiento suficientemente prolongado. En el caso de pacientes con obstrucción leve



(FEV<sub>1</sub>>60%), tampoco es posible evaluar adecuadamente el efecto del tratamiento, ya que existe un “sesgo por indicación” (tratamiento de los pacientes más graves y con expectativas contundentes de beneficio del tratamiento). El escaso número de pacientes que reciben tratamiento en estado precoz suelen ser casos índice con síntomas especialmente graves o con una pérdida acelerada de función pulmonar, mientras que sus comparadores sin tratamiento son, mayoritariamente, casos no índice (aquellos no diagnosticados por clínica respiratoria sino por estudio familiar), que no reciben tratamiento por no tener síntomas o por mantener una función pulmonar estable.

Un metaanálisis realizado sobre cinco estudios incluyó 1.509 pacientes y encontró que el tratamiento sustitutivo reducía la tasa de pérdida de FEV<sub>1</sub>, sobre todo en el subgrupo de pacientes con un valor de FEV<sub>1</sub> del 30 y el 65%<sup>(101)</sup>. Sin embargo, un metaanálisis de Gøtzsche y Johansen no incluye los resultados del estudio multicéntrico, prospectivo de cohortes en 1.129 pacientes con DAAT del Registro Americano, patrocinado por el NHLBI, que demostró en el subgrupo de pacientes con valores del FEV<sub>1</sub> del 35 al 49% una disminución del 36% en la mortalidad y una reducción de la caída del FEV<sub>1</sub><sup>(49)</sup>; ni el estudio de Seersholm, en el que se comparan 97 ex fumadores del Registro Danés de pacientes con DAAT que no recibieron tratamiento sustitutivo con 198 pacientes ex fumadores del Registro Alemán, que recibieron infusiones semanales(60 mg/kg) durante una media de 3,2 años, encontrando una menor tasa de caída del FEV<sub>1</sub> entre los pacientes tratados, que entre los no tratados(-53 ml por año versus -75 ml por año, p=0,02)<sup>(98)</sup>. Tampoco incluye el estudio de Wencker realizado en 96 pacientes con DAAT que analizó la tasa de disminución del FEV<sub>1</sub> antes y después del tratamiento sustitutivo. La tasa de pérdida de FEV<sub>1</sub> fue significativamente menor durante el periodo de tratamiento(49,2 ml/año versus 34,3 ml/año, p=0,019) siendo mas lenta en los paciente con FEV<sub>1</sub> >65% (256 ml/año versus 53 ml/año, p=0,001)<sup>(99)</sup>

La Tabla IV resume la información disponible sobre la eficacia o efectividad del tratamiento sustitutivo derivada de ensayos clínicos, estudios observacionales y los registros clínicos.

**Tabla IV**

Eficacia o efectividad clínica del tratamiento sustitutivo con AAT

Autor	Dosis	Diseño	Variable de medida	Resultados
Wencker <sup>(104)</sup>	60 mg/kg/7d	Cohorte observacional sin grupo control	Caída del FEV <sup>1</sup>	En pacientes con FEV <sub>1</sub> < 30% caída de 35,6 ml/año; con FEV <sub>1</sub> = 30-65% caída de 64 ml/año
Seersholm <sup>(98)</sup>	60 mg/kg/7d	Cohorte observacional sin grupo control	Caída del FEV <sub>1</sub>	En pacientes con FEV <sub>1</sub> = 31-65% el tratamiento frena la caída del FEV <sub>1</sub> en 21 ml/año
Schwaiblmair <sup>(117)</sup>	60 mg/kg/7d	Cohorte observacional sin grupo control	Caída del FEV <sub>1</sub>	Caída del FEV <sub>1</sub> de 35,6 ml/año durante 36 meses, inferior a controles históricos
Registro NHLBI <sup>(49)</sup>	33% dosis semanales; 43% cada 14 días y 24% mensuales	Cohorte observacional con controles sin tratamiento	Caída del FEV <sub>1</sub> y supervivencia	En pacientes con FEV <sub>1</sub> = 35-49% el tratamiento frena la caída del FEV <sub>1</sub> en 27 ml/año: riesgo relativo de mortalidad con el tratamiento 0,64.
Dirksen <sup>(95)</sup>	250mg/Kg/28d	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego	Caída del FEV <sub>1</sub> , DLCO y pérdida de la densidad pulmonar por TC	Pérdida de tejido pulmonar 2,6 g/l/año con placebo y 1,5 g/l/año con tratamiento (p = 0,07). No diferencias en la caída del FEV <sub>1</sub> o de la DLCO.
Gottlieb <sup>(122)</sup>	60 mg/kg/7d	Descriptivo	Desmosina urinaria	El tratamiento no redujo la excreción urinaria de desmosina
Lieberman <sup>(100)</sup>	55% dosis semanales, 37% c/2sem y 8% mensuales	Observacional (encuesta a través de web)	Frecuencia de infecciones bronquiales	El número de infecciones bronquiales bajó de 3-5 antes del tratamiento a 0-1 después de él
Wencker <sup>(99)</sup>	60 mg/kg/7d	Observacional (antes-después)	Caída del FEV <sub>1</sub>	Pérdidas de 49,2 y de 34,2 ml/año del FEV <sub>1</sub> antes y después del tratamiento, respectivamente
Stockley <sup>(50)</sup>	60 mg/kg/7d	Descriptivo	Marcadores de inflamación en esputo	El tratamiento reduce el LTB4 de forma significativa e IL-8 sin alcanzar la significación.
Dirksen et al. <sup>(96)</sup>	60 mg/kg/7d	Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Cambio en densidad pulmonar por TC	Todos los métodos de análisis densitométrico mostraron una tendencia sugerente de beneficio terapéutico.
Stockley et al. <sup>(116)</sup>	60 mg/Kg/7d 250 mg/Kg/28d	Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Cambio en densidad pulmonar por TC	El tratamiento sustitutivo con AAT reduce significativamente el deterioro de densidad pulmonar.
Análisis integrado de y <sup>(95)</sup>				

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 JK, Aboussonan LS. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. Thorax. 2004;59:708-12.*

### 1.7.3. Tolerabilidad

Este concepto hace referencia a la “seguridad” de un fármaco. Como se explicó anteriormente, es un parámetro relacionado con la eficacia clínica, y sumamente importante, de ahí que merezca una consideración a parte.

La infusión de AAT humana por vía endovenosa para el tratamiento crónico del enfisema secundario a deficiencia de AAT es un tratamiento que ha demostrado ser muy seguro. Desde 1987, fecha en la que se empezó a experimentar este tipo de terapia, no se han observado reacciones agudas<sup>(89)</sup>. Así mismo, tampoco se han descrito reacciones secundarias a la sobrecarga de proteína tras la administración periódica de grandes dosis a intervalos mensuales<sup>(95)(88)(102)</sup>. La mayor base de datos de efectos adversos es la del registro del NHLBI. La frecuencia de efectos adversos fue de 0,02 por paciente y mes, pero sólo un 9% se consideraron graves y sólo un 1,7% requirieron atención en urgencias o ingreso hospitalario<sup>(103)</sup>. Un 85% de los pacientes no presentó ningún efecto adverso. Los más frecuentes fueron: cefalea (47%), vértigo (17%), náusea (9%) y disnea (9%). No se encontró ningún caso de transmisión de hepatitis A, B, C o delta, ni de VIH ni de enfermedad mediada por priones. Los pacientes que recibieron infusiones semanales mostraron mayor frecuencia de efectos adversos<sup>(103)</sup>.

Wencker *et al.*<sup>(104)</sup> en una serie de 443 pacientes, que recibieron más de 58.000 infusiones semanales a dosis de 60 mg/Kg, comunicaron que tan sólo 3 pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos, y exclusivamente se observaron cinco reacciones adversas que requirieron intervención médica, con posterior recuperación.

### 1.7.4. Productos disponibles

Actualmente se dispone en España de dos preparados de AAT procedente de plasma humano para su administración intravenosa: a) Prolastina® (*Instituto Grifols S.A. Barcelona. España*), suministrada en polvo para reconstrucción en viales de 50 ML; tras la reconstrucción cada vial contiene como mínimo 20 mg/mL, para una cantidad total de AAT de 1.000 mg. b) Trypsone® (*Instituto Grifols S.A. Barcelona. España*) suministrada en polvo para reconstrucción en viales de 25 mL o de 50 mL;

tras la reconstrucción cada vial contiene como mínimo 20 mg/dL, para una cantidad total de AAT de 500 mg o de 1.000 mg, respectivamente.

En el único estudio disponible *Trypstone*<sup>®</sup> ha demostrado conseguir  $C_{\min}$  en suero equivalentes a las obtenidas con *Prolastina*<sup>®</sup>. También, la actividad antieleastasa y las concentraciones de AAT en el lavado broncoalveolar fueron equivalentes en ambos preparados(105).

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 reconstrucción tiene un período de actividad de 3 a 4 horas. La velocidad de perfusión debe ser inferior a 0,08 mL/Kg de peso corporal/minuto.

#### **1.7.5. Criterios de tratamiento**

El tratamiento sustitutivo está indicado exclusivamente en el enfisema pulmonar por deficiencia de AAT. Su posible eficacia frente a otras manifestaciones poco frecuentes de la deficiencia de AAT como la paniculitis o la vasculitis no está bien documentada.

Los criterios de tratamiento sustitutivo se basan en el reconocimiento del déficit grave de AAT, fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias, y la demostración del enfisema pulmonar por funcionalismo<sup>(106)</sup>. Los casos no índices deben demostrar una pérdida acelerada de la función pulmonar al menos durante un año. El tratamiento no está indicado en individuos heterocigotos PiMZ o PiSZ. (Tabla V).

Debido a que los hemoderivados pueden contener trazas de inmunoglobulina A (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 III.

En la actualidad no se recomienda de forma sistemática la vacunación anti-hepatitis A o B antes de iniciar el tratamiento<sup>(93)</sup>.

**Tabla V**

Criterios de inicio de tratamiento sustitutivo

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

Se deben cumplir todos los criterios.

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

Modificada de Vidal R *et al. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol* 2006; 42(12):645-59

### 1.7.6. Pautas de tratamiento

No existe una única pauta de dosificación de la AAT. Las fichas técnicas 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 la seguridad de otras pautas de dosificación. En efecto, en el registro NHLBI en EEUU, el 67% de los pacientes han estado recibiendo pautas diferentes de la semanal. Sobre la base de estas experiencias, considerando la incomodidad que supone para el enfermo acudir semanalmente al hospital, y la demostración de que las pautas mensuales proporcionaban  $C_{min}$  muy bajas<sup>(102)(95)(107)</sup>, el REDAAT recomendó la pauta de 180 mg/Kg/21 días de forma general. Esta pauta se ha venido utilizando en la mayoría de los centros durante los últimos 12 años. Las pautas ensayadas hasta la fecha se recogen en la tabla VI.

**Tabla VI**

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.

Modificada de Vidal R *et al.* *Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina.* *Arch Bronconeumol* 2006; 42(12):645-59

### **1.7.7. Optimización del tratamiento: parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos**

La farmacocinética (PK) es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que el fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Desde que el medicamento entra en el cuerpo y libera el contenido del fármaco administrado, sufre una evolución, es decir, sus concentraciones en el organismo se modifican en función del tiempo y de la dosis. Este proceso comprende 5 fases fundamentales: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción<sup>(108)</sup>.

La farmacodinámica (PD) es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción, y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto biológico de este<sup>(109)</sup>. En nuestro caso, sus objetivos se podrían simplificar de este modo: a) demostrar la actividad biológica de los preparados plasmáticos de AAT sobre su diana terapéutica cuando se administra a los pacientes; b) analizar los efectos moleculares y biológicos que se producen como consecuencia de la acción de la AAT infundida sobre la diana; c) analizar un rango de dosis biológica óptima (DBO) del fármaco en cuestión, esto es, la dosis mínima de AAT que produce el máximo efecto biológico, y explorar la eficacia de los distintos esquemas de administración en función del efecto biológico que produce cada uno de ellos; e) e identificar los efectos moleculares (marcadores) relacionados con la respuesta y resistencia a la dosis de AAT infundida.

En la actualidad, nuevos estudios de PK aplicados al tratamiento del enfisema secundario a deficiencia de AAT nos permiten conocer el comportamiento de la AAT infundida en las diversas pautas y ampliar las recomendadas<sup>(110)</sup>.

Las pautas de 50 mg/Kg/7 días y 120 mg/Kg/14 días han demostrado mantener  $C_{\min}$  superiores a las consideradas protectoras durante aproximadamente un 85% del intervalo entre dosis. En ausencia de estudios concluyentes que relacionen la eficacia clínica con medidas PK, la pauta de tratamiento debe ser individualizada, teniendo en cuenta la eficacia bioquímica, las expectativas y disponibilidad de los pacientes, así como las posibilidades del centro hospitalario<sup>(110)</sup>.

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 de que se sospeche que es preciso un ajuste de dosis, este debería ser realizado por un centro con experiencia en PK.





*Capítulo 2*  
***HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***

## **2.1. HIPÓTESIS**

Desde el año 1993, fecha de la fundación del REDAAT, se dispone de un volumen de información sociodemográfica, clínica y terapéutica actualizada de los pacientes afectados de enfisema pulmonar secundario a DAAT en España. El interés por estos enfermos ha hecho que se desarrollen diversas líneas de investigación para conocer la expresión fenotípica y la historia natural de los pacientes afectados de esta alteración genética.

La principal hipótesis de este trabajo es que algunos de los pacientes con deficiencia grave homocigótica de AAT podrían tener características particulares con valor predictivo acerca de la evolución de su enfermedad que incidan en la pérdida acelerada de función pulmonar.

## **2.2. OBJETIVOS GENERALES**

Describir la evolución en el tiempo del FEV<sub>1</sub> en nuestros pacientes ZZ del REDAAT y observar si existen factores relacionados con una pérdida acelerada de la función pulmonar.

## **2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características de los pacientes diagnosticados con DAAT en España.
- Observar la tasa de descenso del FEV<sub>1</sub> en los pacientes con y sin tratamiento sustitutivo.
- Identificar factores asociados con la pérdida acelerada de este parámetro funcional.

*Capítulo 3.*  
***MATERIAL Y MÉTODOS***

### 3.1. DISEÑO

Desde el año 1993, fecha de la fundación del REDAAT, se dispone de un volumen de información sociodemográfica, clínica y terapéutica actualizada de los pacientes afectos DAAT en España. Uno de sus principales objetivos fue crear una base de datos sobre la evolución de los pacientes registrados para conocer en profundidad la historia natural de esta patología.

En el marco de esta base de datos de seguimiento prospectivo fueron seleccionados a fecha de 1 de junio de 2009 aquellos pacientes con fenotipo ZZ u otra variante rara deficitaria, y se diseñó un estudio observacional retrospectivo. A modo de prueba piloto, entre los meses de junio y julio de 2008, se recogió la información procedente de las historias clínicas de los pacientes de 2 de los hospitales con mayor experiencia en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad en España (*Hospital Vall d'Hebron* y *Hospital Clínic* de Barcelona), y se analizó de forma retrospectiva entre los meses de agosto y septiembre del mismo año.

### 3.2. SUJETOS

Los individuos que constituyen el grupo del estudio retrospectivo fueron 303 pacientes con deficiencia grave homocigota de AAT pertenecientes al REDAAT a fecha de 1 de junio de 2009. En cuanto a la prueba piloto, el grupo de estudio estuvo compuesto por 52 pacientes de los hospitales referidos a fecha de 1 de junio de 2008, de los que se disponía de un seguimiento medio de 8 años.

### 3.3. FUENTES DE INFORMACIÓN

Los datos de este estudio proceden del REDAAT y, los del piloto, del historial clínico del enfermo, lo cual garantiza la fiabilidad de las fuentes documentales.

### 3.4. VARIABLES BAJO OBSERVACIÓN Y ESTUDIO

Para la comparación de los distintos grupos de estudio se seleccionaron una serie de variables predictoras. En primer lugar, se analizaron **variables socio-demográficas**: edad (años), índice de masa corporal (IMC, Kg/m<sup>2</sup>), tiempo desde el diagnóstico (años transcurridos entre la fecha del diagnóstico y el fin del período de inclusión, esta es, 1 de junio de 2009). Dada la ampliamente conocida relación

entre el tabaco y las enfermedades respiratorias, dentro del **tabaquismo** se analizó si el paciente fuma o no actualmente y, cuando procedió, su consumo acumulado (tasa “paquetes-año”). A continuación se analizó el **motivo de la determinación inicial** de AAT, de tal manera que dentro de esta variable se distinguieron 6 categorías: enfermedad pulmonar, enfermedad hepática, otras enfermedades, cribado familiar, cribado poblacional y “otro” (miscelánea). Otra variable no menos importante fue la **historia clínica** del sujeto, de ahí que se distinguieran 4 categorías: 1) enfermedad pulmonar (bronquitis crónica, enfisema, asma y /o bronquiectasias); 2) otra enfermedad pulmonar; 3) edad de inicio de los síntomas respiratorios (años); y 4) síntoma principal (tos no productiva, tos productiva, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, ataque de disnea, asintomático). Por otro lado, existen evidencias que apoyan la relevancia clínica de las **comorbilidades** en la enfermedad respiratoria. De ahí que otra interesante variable de estudio fuese la existencia de alguna comorbilidad y, dentro de este subgrupo, se analizaron las comorbilidades cardiovasculares. En el grupo “*comorbilidad*” se incluyeron aquellos pacientes con alguna de estas patologías: *diabetes mellitus* (DM) no complicada, DM con afectación de órganos diana, dislipemia, obesidad, osteoporosis, depresión, neoplasia maligna broncopulmonar, neoplasia maligna primaria más metástasis diseminadas, neoplasia maligna primaria más existencia de una sola metástasis localizada, y síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). Se incluyeron en el grupo “*comorbilidad cardíaca*” a aquellos pacientes con alguna de estas patologías: cardiopatía hipertensiva, cardiopatía hipertensiva más insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica (crónica inespecífica y/o infarto agudo/antiguo de miocardio), fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca izquierda. Para finalizar con las variables puramente clínicas, se analizaron las **complicaciones** que sufrieron los pacientes estudiados, concretamente, si fueron sometidos a trasplante pulmonar, cirugía de reducción de volumen pulmonar o trasplante hepático, y el porcentaje de neumonías a lo largo del seguimiento, discriminándose si padecieron “un episodio aislado” ó “2 o más”, ya que en tal caso se tratarían de “neumonías de repetición”. Desde el punto de vista terapéutico, las variables analizadas fueron: **tratamiento actual** (medicación para la enfermedad pulmonar y/u oxigenoterapia crónica domiciliaria -OCD-) y el

porcentaje de pacientes que habían estado o estaban en **tratamiento sustitutivo**, continuo o intermitente. En relación a las **técnicas de imagen** aplicadas al diagnóstico y seguimiento de la enfermedad pulmonar, se investigó cuántos pacientes fueron examinados mediante tomografía axial computarizada (TC) de tórax. Con respecto al **funcionalismo pulmonar**, una de las más importantes variables de nuestro estudio, se recogieron los volúmenes pulmonares dinámicos (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>%/FVC) expresados en mililitros, pre y posbroncodilatador, medidos por espirometría forzada, detallando la fecha de realización de la prueba, el tiempo de seguimiento (expresado en meses), el número de observaciones durante el seguimiento (en este caso, analizando el valor de la variable FEV<sub>1</sub>) y el deterioro de la función pulmonar, reflejado por medio de la pérdida de FEV<sub>1</sub> expresada en ml/año. En este sentido, cabe reseñar que en la prueba piloto se recogieron los volúmenes pulmonares estáticos y la difusión. Como última variable se evaluó la **situación demográfica del enfermo al final del seguimiento**, esto es, si había fallecido, la fecha de defunción y la causa, distinguiéndose 3 categorías: enfermedad pulmonar, enfermedad hepática u “otra”.

### 3.5. INSTRUMENTOS

Para la recolección de la información y para la medición de las variables bajo observación y estudio se exportó la información disponible de los pacientes ZZ de la base de datos del REDAAT a una base de datos en formato Access, asumiendo los criterios de inclusión y exclusión de nuestro estudio observacional (apartado 3.6). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, las guías de buena práctica clínica de investigación epidemiológica y las reglamentaciones locales para el empleo de bases de datos de estudios.

### 3.6. PROCEDIMIENTOS

#### 3.6.1. Criterios de inclusión

- a) Individuos con fenotipo Pi\*ZZ.
- b) Sujetos portadores del alelo Pi Z más una variante alélica deficitaria grave, por ejemplo “Pi<sub>Barcelona</sub>”.

- c) Individuos de los que se dispone de, al menos, dos valoraciones de su función pulmonar, incluida la valoración basal, separadas por al menos 6 meses.
- d) Sujetos de los que no se dispone seguimiento, pero sí se encuentran recogidas la función pulmonar de la visita basal (VB) y una previa a la derivación al médico especialista que registró el enfermo, con un intervalo superior a 6 meses.

### 3.6.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron algunas de las siguientes circunstancias:

- a) Individuos con otro genotipo diferente al PI\*ZZ, particularmente heterocigotos (PI\*MZ/SZ).
- b) Sujetos de los que aunque se dispone del funcionalismo pulmonar de la visita basal, se desconocen tanto los de la valoración previa a la derivación al médico especialista, como los del seguimiento evolutivo.

### 3.7. EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN ESPAÑA

En nuestro país disponemos actualmente de dos preparados de AAT procedente de plasma humano para su administración intravenosa: a) Prolastina® (*Instituto Grifols S.A. Barcelona. España*), suministrada en polvo para reconstrucción en viales de 50 ML; tras la reconstrucción cada vial contiene como mínimo 20 mg/mL, para una cantidad total de AAT de 1.000 mg; b) Trypsone® (*Instituto Grifols S.A. Barcelona. España*) suministrada en polvo para reconstrucción en viales de 25 mL o de 50 mL; tras la reconstrucción cada vial contiene como mínimo 20 mg/dL, para una cantidad total de AAT de 500 mg o de 1.000 mg, respectivamente. En el único estudio disponible *Trypsone*® ha demostrado conseguir  $C_{\min}$  en suero equivalentes a las obtenidas con *Prolastina*®. También, la actividad antieleastasa y las concentraciones de AAT en el lavado broncoalveolar fueron equivalentes en ambos preparados<sup>(105)</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 reconstrucción tiene un período de actividad de 3 a 4 horas. La velocidad de perfusión debe ser inferior a 0,08 mL/Kg de peso corporal/minuto. El tratamiento sustitutivo está indicado exclusivamente en el enfisema pulmonar por deficiencia de AAT. Su posible eficacia frente a otras manifestaciones poco frecuentes de la deficiencia de AAT como la paniculitis o la vasculitis no está bien documentada. Los criterios de tratamiento sustitutivo se basan en el reconocimiento del déficit grave de AAT, fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias, y la demostración del enfisema pulmonar por funcionalismo<sup>(98)</sup>. Los casos no índices deben demostrar una pérdida acelerada de la 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 inmunoglobulina A (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 V (CAPÍTULO I)**. No existe una única pauta de dosificación de la AAT. Las fichas técnicas 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 la seguridad de otras pautas de dosificación. Sobre la base de estas experiencias, considerando la incomodidad que supone para el enfermo acudir semanalmente al hospital, y la demostración de que las pautas mensuales proporcionaban  $C_{min}$  muy bajas<sup>(102)(107)(95)</sup> el REDAAT recomendó la pauta de 180 mg/Kg/21 días de forma<sup>(102)</sup>. Esta pauta se ha venido utilizando en la mayoría de los centros durante los últimos 15 años. Las pautas ensayadas hasta la fecha se recogen en la **tabla VI (CAPÍTULO I)**.

### 3.8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La variable principal a analizar fue la tasa anual de descenso del FEV<sub>1</sub> expresada en ml/año. Para el análisis de esta variable se calculó la diferencia entre FEV<sub>1</sub> final y basal ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub> final-basal). La diferencia, obtenida en ml, se dividió por el número de meses de seguimiento y se multiplicó por 12 para obtener la caída en ml/año, en un análisis inicial-final, según el método utilizado en el estudio de



Dirksen *et al.*<sup>(96)</sup>. El valor basal se definió como el mayor de las primeras 2 mediciones, espaciadas por menos de 6 meses, dado que se observó que algunos pacientes experimentaron una mejoría significativa en la función pulmonar en el intervalo de tiempo entre 2 espirometrías consecutivas debido a la optimización del tratamiento de la EPOC posterior a su diagnóstico.

Las características basales se describieron en tablas de frecuencia (variables categóricas) y medidas de tendencia central o dispersión (variables continuas). Debido al pequeño tamaño muestral se emplearon test no paramétricos. Las variables continuas se compararon mediante el test de la U de Mann Whitney o los test de Wilcoxon/Kruskal-Wallis (método de análisis de la varianza empleando test no paramétricos) en función de los grupos de comparación. Las variables categóricas se compararon empleando la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher.

Así mismo, se efectuó un análisis multivariante para identificar factores asociados con el descenso rápido de la función pulmonar mediante un modelo de regresión logística por pasos (*stepwise*). Para ello se creó la variable principal clasificando la muestra como el subgrupo de pacientes con pérdida acelerada (agrupando los valores inferiores al valor correspondiente al primer tercil) o pérdida lenta (valores superiores al valor correspondiente al tercer tercil). Se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, FEV<sub>1</sub> basal posbroncodilatador (en % sobre el teórico), tabaquismo (activo o ex fumador) frente a nunca fumador, índice de masa corporal (IMC), historia de asma o neumonía, número de años de seguimiento, número de mediciones del FEV<sub>1</sub> a lo largo del seguimiento, y el hecho de haber recibido o no tratamiento sustitutivo. El análisis estadístico se llevó a cabo con la versión 17 del programa SPSS® y el nivel de significación estadística fijado previamente fue de 0,05.



*Capítulo 4.*  
***RESULTADOS***

#### 4.1. Características basales y flujo de pacientes

Para comprender la distribución de los grupos de estudio y justificar su posterior análisis se ha elaborado la fig. 4.

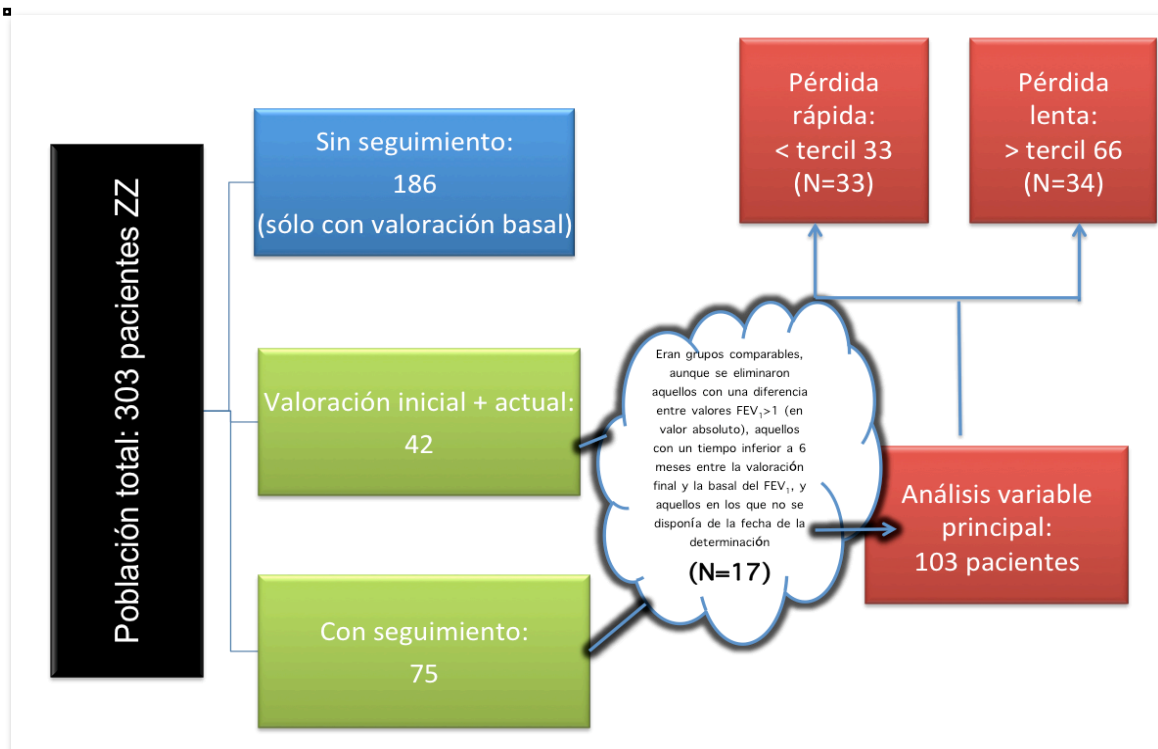


Figura 4. Flujo de pacientes

De la población de 348 pacientes incluidos en el registro español entre 1993 y junio de 2009, se identificaron 303 pacientes con fenotipo Pi ZZ. De éstos, 194 (64%) eran hombres. La edad media fue de 54,9 años (DE=14 años), y la edad media en el momento del diagnóstico, 44,1 años (DE=14,7 años). Un total de 101 pacientes (33,3%) nunca fueron fumadores. La mayoría (68,8%) eran casos índice (diagnosticados tras un estudio a raíz de su patología pulmonar) y 59 (19,6%) fueron detectados por estudio familiar. Los pacientes mostraron un FEV<sub>1</sub> medio de 1,91 L (DE = 1,1L) o 63,3% (DE = 31%) de su FEV<sub>1</sub> teórico. La prevalencia de comorbilidad significativa fue muy baja, tan solo 16 casos (5,3%), de los cuales 11 refirieron sufrir comorbilidad cardíaca (3,6%).

Un total de 109 pacientes (36%) habían recibido tratamiento sustitutivo en algún momento del período de seguimiento y 33 pacientes fallecieron durante el

mismo (10,9%), con una edad media en el momento de la muerte de 59,2 años (DE=10,1 años).

Las características basales de la población se presentan en la tabla VII.

**Tabla VII**

Características basales de los pacientes en función del seguimiento

Datos sociodemográficos	Con seguimiento (N = 117)	Sin seguimiento (N = 185)	Total (N = 303)	P
Hombres, %	54,7	69,9	64	0,01
Edad, media (DE)	55 (13,3)	55,2 (14,4)	55 (14)	0,58
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )/media (DE)	24,9 (6,4)	25,1 (4)	25 (4,1)	0,43
Edad en el momento del diagnóstico, media DE)	43 (14)	45 (15)	44 (14,7)	0,28
Exitus, %	9,4	11,8	10,9	0,71
Edad al morir, media (DE)	62,9 (9,3)	57,3 (10,2)	50,2 (10,1)	0,51
<b>Hábito tabáquico, %</b>				
Fumadores activos	7,7	5,4	6,3	0,59
Ex fumadores	61,5	59,7	60,4	
Nunca fumadores	30,8	34,9	33,3	
Paquetes-año, media (DE)	41,6 (20,8)	38,9 (21,3)	40 (21,1)	0,56
<b>Motivo para la determinación de AAT</b>				
Enfermedad pulmonar	67,5	69,6	68,8	0,017
Cribado familiar	23,9	16,8	19,6	
<b>Principal neumopatía</b>				
Enfisema	77,8	64	69,3	0,003
Bronquiectasias	33,3	22,6	26,7	0,007
Asma	17,1	14,5	15,5	0,23
<b>Síntoma principal</b>				
Disnea de esfuerzo	67,3	66,7	66,9	0,58
Tos	14,9	16,7	15,9	0,63
Neumonía	24,8	21	22,4	0,16
<b>Tratamiento, %</b>				
Broncodilatador	81,2	58,5	75,6	0,05
Oxigenoterapia	11,1	14,5	13,2	0,21
Tratamiento sustitutivo	42,7	31,7	36	0,05
Trasplante pulmonar	0,9	3,8	2,6	0,15
Trasplante hepático	0	1,1	0,7	0,13
<b>Función pulmonar, media (DE)</b>				
<b>Prebroncodilatador</b>				
FVC, l	3,21 (1,22)	3,33 (1,27)	3,28 (1,25)	0,49
FVC %	79,7 (22)	78,9 (24,2)	79,3 (23,3)	0,81
FEV <sub>1</sub> , l	1,75 (0,97)	2 (1,12)	1,91 (1,1)	0,13
FEV <sub>1</sub> %	60,4 (30,8)	64,9 (31,1)	63,3 (31)	0,23
FEV <sub>1</sub> %/FVC	57,4 (24)	64,8 (23)	61,8 (24)	0,03
<b>Posbroncodilatador</b>				
FVC, l	3,22 (1,21)	3,35 (1,26)	3,3 (1,24)	0,41
FVC %	79,2 (22,6)	79,7 (24,2)	79,5 (23,7)	0,93
FEV <sub>1</sub> , l	1,77 (0,99)	2,07 (1,18)	1,96 (1,12)	0,04
FEV <sub>1</sub> %	60,6 (31)	67,1 (31,5)	64,6 (31,4)	0,08
FEV <sub>1</sub> %/FVC	57,2 (24)	64,7 (21)	61,5 (23)	0,01

AAT: alfa-1-antitripsina; IMC: índice de masa corporal; FEV<sub>1</sub>: volume espiratorio máximo forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

#### 4.2. Comparación de los pacientes con y sin seguimiento espirométrico.

Se obtuvieron 2 o más determinaciones del FEV<sub>1</sub> en una muestra de 117 pacientes (38,6% del total). En la tabla VII se muestran las características

demográficas y clínicas distintivas entre los pacientes con y sin datos de seguimiento funcional. Pocas variables mostraron diferencias significativas entre los pacientes con o sin seguimiento, incluso su FEV<sub>1</sub> basal prebroncodilatador (en % del teórico) (60,4% [DE = 30,8%] frente a 64,9% [DE = 31,1%]; p = 0,23, respectivamente) no fue significativamente diferente. Los pacientes con seguimiento espirométrico mostraron en cambio mayor probabilidad de haber sido diagnosticados por cribado familiar (23,9% frente a 16,8%; p = 0,017) y experimentaron una mayor prevalencia de enfisema y bronquiectasias en comparación con los pacientes sin seguimiento espirométrico.

#### **4.3. Tratamiento sustitutivo**

De los 117 pacientes con datos espirométricos, 50(42,7%) recibieron tratamiento sustitutivo en algún momento de su evolución. La tabla VIII resume las características de los pacientes con y sin tratamiento sustitutivo. Los pacientes en tratamiento sustitutivo fueron con mayor frecuencia hombres, tuvieron también mayor frecuencia de enfermedad pulmonar, particularmente enfisema, y mostraron mayor prevalencia de disnea de esfuerzo. Así mismo, se observó una incidencia más alta de neumonía, un mayor uso de broncodilatadores y demás medicación respiratoria, y una mayor probabilidad de precisar oxigenoterapia domiciliaria.

La función pulmonar fue peor en los pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo, con un FEV<sub>1</sub>(%) medio de 43,5% (DE=18,8%) en comparación con el valor observado en los que no recibieron tratamiento sustitutivo, que fue del 72,2% (DE = 32,1%) (p <0,001). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos respecto a la tasa de descenso del FEV<sub>1</sub>, tanto pre como posbroncodilatador (tabla VIII).

#### **4.4. Tasa de deterioro del FEV<sub>1</sub>**

De los 117 pacientes con seguimiento espirométrico, 16 fueron excluidos para el análisis de la variable principal, bien porque sus determinaciones no estaban espaciadas al menos 6 meses, o no se disponía de la fecha de la determinación. Por lo tanto, este análisis se llevó a cabo en 101 pacientes (33,3% del total de la

población y 83,3% de los que disponían de seguimiento).

El tiempo medio de seguimiento fue 4,7 años (DE=3,6 años) y el promedio de mediciones del FEV<sub>1</sub> por paciente fue de 3,1 (DE = 2,5).

**Tabla VIII**

Pacientes con seguimiento: comparación en función del tratamiento sustitutivo

Datos sociodemográficos	Tratamiento sustitutivo (N = 50)	Sin tratamiento sustitutivo (N = 67)	P
Hombres, %	64	47,8	0,08
Edad, media (DE)	58,3 (10,4)	52,6 (14,5)	0,01
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )/media (DE)	25,1 (4,7)	24,8 (4)	0,88
Edad en el momento del diagnóstico, media (DE)	45,7 (9,4)	40,2 (16,5)	0,2
<b>Hábito tabáquico, %</b>			
Fumadores activos	4	10,4	0,19
Ex fumadores	70	55,2	
Nunca fumadores	26	34,3	
Paquetes-año, media (DE)	44,9 (23,2)	38,3 (17,6)	0,3
<b>Motivo para la determinación de AAT</b>			
Enfermedad pulmonar	78	59,7	0,08
Cribado familiar	18	28,4	
<b>Principal neumopatía</b>			
Enfisema	92	67,2	0,001
Bronquiectasias	44	25,4	0,07
Asma	20	14,9	0,77
<b>Síntomas principales</b>			
Disnea de esfuerzo	72,9	62,3	0,04
Tos	12,5	17	
Neumonía	34	17,9	
<b>Tratamiento, %</b>			
Broncodilatadores	98	68,7	<0,001
Oxigenoterapia	18	6	0,04
Tratamiento sustitutivo	100	0	
Trasplante pulmonar	0	1,5	0,34
<b>Función pulmonar, media (DE)</b>			
Prebroncodilatador			
FVC, l	2,7 (1,04)	3,55 (1,2)	0,002
FVC %	67,3 (17,2)	88,1 (21)	<0,001
FEV <sub>1</sub> , l	1,22 (0,48)	2,13 (1,06)	<0,001
FEV <sub>1</sub> %	43,5 (18,8)	72,2 (32,1)	<0,001
FEV <sub>1</sub> %/FVC	49 (23)	63 (23)	0,008
Posbroncodilatador			
FVC, l	2,67 (1,01)	3,63 (1,19)	<0,001
FVC %	66,2 (18,3)	89 (20,7)	<0,001
FEV <sub>1</sub> , l	1,24 (0,51)	2,18 (1,8)	<0,001
FEV <sub>1</sub> %	43,9 (19,3)	73,5 (32,1)	<0,001
FEV <sub>1</sub> %/FVC	50 (23)	62 (23)	0,009
<b>Seguimiento</b>			
Número de años, media (DE)	5,4 (4,2)	4,2 (3)	0,26
Número de visitas registradas durante el seguimiento, media (DE)	3,1 (2,7)	3,2 (2,4)	0,55
Exitus, %	10	9	
<i>Descenso del FEV<sub>1</sub> (ml/año), media (DE)</i>			
Prebroncodilatador	-12,4 (154,7)	+6,4 (163,4)	0,72
Posbroncodilatador	-14,4 (111,8)	-1,2 (181,7)	0,61

AAT: alfa-1-antitripsina; IMC: índice de masa corporal; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

El cambio medio observado en el FEV<sub>1</sub> fue +6,9ml/años, con una amplia variabilidad (DE = 154ml/año).

Para el análisis de los factores asociados a una tasa rápida de descenso del FEV<sub>1</sub>, la población se dividió en 3 terciles según su tasa de descenso del FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador. El primer tercil o «declinadores rápidos» experimentaron una tasa media de descenso del FEV<sub>1</sub> de -101,6 ml/año (DE=42,6ml/año), el tercer tercil o «declinadores lentos» experimentaron una tasa de descenso de FEV<sub>1</sub> «positiva» (ganancia) de +106,4 ml/año (DE=218ml/año), y el tercil intermedio mostró una tasa de media de descenso de su FEV<sub>1</sub> de -28,4ml/año (DE=14ml/año). Para analizar las características de los pacientes con diferentes tasas de deterioro de la función pulmonar se compararon las características de los pacientes declinadores rápidos y lentos (primer y tercer tercil) (Tabla IX).

Se apreciaron pocas diferencias entre los pacientes que experimentaron una «caída rápida» frente a los que mostraron una «caída lenta». En el primer grupo había menos no fumadores (18,2% frente a 35,3%; p=0,09) y la edad de instauración de los síntomas fue más precoz (31,2 frente a 38,6 años;p=0,034). La función pulmonar basal, representada por el FEV<sub>1</sub> (%) medio prebroncodilatador fue similar en ambos grupos: «caída rápida», 62,7% (DE=28,2%) frente a «caída lenta», 59,4% (DE = 31%); p = 0,57).

En el modelo de regresión logística por pasos (*stepwise*), con la variable dependiente “caída rápida” las siguientes variables se asociaron de manera significativa en independiente con una tasa de deterioro de FEV<sub>1</sub> más acelerada: a) ser fumador o exfumador (OR=10,31; intervalo de confianza (IC) del 95%=1,8-58,8; p=0,008) y b) tener un mayor FEV<sub>1</sub>(%) posbroncodilatador basal (OR=1,03; IC del 95%=.005-1.06; p=0,018). Además se apreció una tendencia a la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el hecho de experimentar mayor tasa de pérdida de función pulmonar, que no llegó al nivel de significación estadística (OR=1,14; IC del 95%= 0,98-1,33; p=0,085 (Tabla X). Para validar el modelo se empleó la prueba de Hosmer-Lemeshow, cuyo resultado confirmó la bondad del ajuste con un valor de p de 0,29 (p>0,05, se acepta la hipótesis nula).



**Tabla IX**

Pacientes con seguimientos registrados: comparación entre los pacientes con pérdida acelerada y pérdida lenta

Datos sociodemográficos	Pérdida acelerada (N = 33)	Pérdida lenta (N = 34)	P
Hombres, %	54,5	61,8	0,55
Edad, media (DE)	51,4	54,4 (15,4)	0,24
IMC (Kg/m2)/media (DE)	25 (3,7)	23,7 (3,7)	0,23
Edad en el momento del diagnóstico, media DE)	39,7 (12,6)	41,9 (15,5)	0,58
Exitus, %	12,1	11,8	1
Edad al morir, media (DE)	64,3 (7,4)	63,7 (15,7)	
<b>Hábito tabáquico, %</b>			
Fumadores activos	15,2	2,9	0,09
Ex fumadores	66,7	61,8	
Nunca fumadores	18,2	35,3	
Paquetes-año, media (DE)	39,6 (13,5)	44,4 (22,2)	0,58
<b>Motivo para la determinación de AAT</b>			
Enfermedad pulmonar	60,6	73,5	0,49
Cribado familiar	33,3	20,6	
<b>Principal neumoopatía</b>			
Enfisema	84,8	76,5	0,65
Bronquiectasias	27,3	35,3	0,66
Asma	21,2	17,6	0,93
<b>Síntomas principales</b>			
Disnea de esfuerzo	63,3	75	0,55
Tos	10	14,3	0,32
Neumonía	27,3	20,6	0,59
<b>Tratamiento, %</b>			
Broncodilatadores	84,8	82,4	0,61
Oxigenoterapia	3	8,8	0,59
Tratamiento sustitutivo	30,3	38,2	0,49
Trasplante pulmonar	3	0	0,17
<b>Función pulmonar, media (DE)</b>			
<i>Prebroncodilatador</i>			
FVC, l	3,62 (1,12)	3,49 (1,38)	0,67
FVC %	84,8 (19,7)	82,2 (24,5)	0,68
FEV <sub>1</sub> , l	1,99 (0,91)	1,83 (1,18)	0,23
FEV <sub>1</sub> %	62,7 (28,2)	59,4 (31)	0,57
FEV <sub>1</sub> %/FVC	59,7 (26,2)	54,2 (25,2)	0,19
<i>Posbroncodilatador</i>			
FVC, l	3,48 (1,36)	3,62 (1,03)	0,24
FVC %	84,4 (18,3)	82,2 (24,6)	0,71
FEV <sub>1</sub> , l	2,08 (0,9)	1,8 (1,22)	0,05
FEV <sub>1</sub> %	65,5 (27,4)	58 (31,8)	0,17
FEV <sub>1</sub> %/FVC	59,6 (19,7)	52,8 (25,7)	0,1
<b>Seguimiento</b>			
Número de años, media (DE)	3,4 (2,5)	4,7 (3,7)	0,17
Número de visitas registradas durante el seguimiento, media (DE)	3,2 (2,3)	2,9 (2,2)	0,58
<i>Descenso del FEV<sub>1</sub> (ml/año), media (DE)</i>			
Prebroncodilatador	-92,4 (99,6)	+102 (210,4)	<0,001
Posbroncodilatador	-101,6 (42,6)	+106,4 (218,6)	<0,001

AAT: alfa-1 antitripsina; IMC: índice de masa corporal; FEV1: volumen espiratorio forzado máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

**Tabla X**

Identificación de variables asociadas al descenso del FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador mediante análisis de regresión logística por pasos (*Stepwise Logistic Regression Analysis*)

Variable	OR	95%CI	Valor de P
IMC	1.14	0.98 – 1.33	0.085
Fumador (activo y ex fumador vs. nunca)	10.31	1.85 – 58.82	0.008
FEV1 posbroncodilatador basal (% pred.)	1.03	1.005 – 1.06	0.018

IMC: índice de masa corporal; FEV1: volumen espiratorio forzado máximo en el primer segundo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

*Capítulo 5*  
**DISCUSIÓN**

Este estudio retrospectivo realizado a partir de los datos incluidos en el REDAAT ha mostrado que existe una gran variabilidad en la tasa anual de caída del FEV<sub>1</sub> en pacientes con DAAT y que los factores de riesgo asociados a una tasa acelerada de descenso del FEV<sub>1</sub> fueron la historia de tabaquismo, una mejor función pulmonar al inicio del seguimiento y un bajo IMC. Cuando se procedió a comparar la tasa de descenso del FEV<sub>1</sub> en los pacientes que recibieron alguna vez o recibían tratamiento sustitutivo frente a los que nunca lo recibieron, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en su tasa anual de caída del FEV<sub>1</sub>.

Todavía no ha sido posible reclutar el número suficiente de pacientes con DAAT para llevar a cabo un estudio aleatorizado, con suficiente potencia estadística, para demostrar la eficacia del tratamiento sustitutivo en reducir la velocidad de deterioro de la función pulmonar. Con la finalidad de superar las dificultades metodológicas planteadas debido a la baja prevalencia del DAAT y la probabilidad tan variable de desarrollar síntomas relacionados a pesar de padecer el DAAT, se han creado un serie de registros para recoger y analizar datos clínicos de individuos con DAAT ajustándose a la vida real<sup>(80)(111)(112)</sup>. Estos registros brindan la oportunidad de evaluar grandes cohortes de individuos de una manera casi experimental y más próxima a las condiciones reales, a lo largo de extensos períodos de tiempo. Sus criterios de exclusión son menos estrictos que los ensayos clínicos, y no existe el requisito de la prescripción de un determinado tratamiento para la participación de los individuos incluidos. En consecuencia, los estudios observacionales con pacientes reclutados en registros han permitido investigar el impacto del tratamiento sustitutivo sobre la velocidad de caída del FEV<sub>1</sub> y sobre la supervivencia<sup>(49)(98)(104)(113)</sup>.

Los registros de DAAT pueden tener diferentes objetivos y examinar poblaciones no homogéneas para esta alteración genética. Por ejemplo, el NHLBI *Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry* se fundó en 1988 con el objetivo de caracterizar el curso clínico de esta enfermedad en 1.000 individuos con DAAT empleando los datos recogidos a lo largo de 7 años en centros de EEUU y Canadá<sup>(111)</sup>. Las tasas de descenso de la función pulmonar y de supervivencia fueron aspectos claves evaluados en este registro. Un segundo registro de gran magnitud, el AOF-RNR, se creó en el año 2000 por iniciativa de una fundación de pacientes

afectados (*Alpha One Foundation*, Miami, EEUU) con el objetivo de describir la mayor población posible de individuos deficientes para facilitar futuros estudios clínicos<sup>(112)</sup>. El fenotipo de los pacientes incluidos en el AOF-RNR fue reportado por los propios pacientes y, en consecuencia, el registro contiene pacientes con genotipos sin confirmar. El AIR (*Alpha-1 International Registry*) se fundó en 1998 en respuesta a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud<sup>(80)</sup>. El objetivo de esta iniciativa fue crear una base de datos común y centralizada para obtener conocimiento acerca del DAAT mediante la recogida de datos de pacientes de más de 20 países participantes. Con 2.627 sujetos reclutados hasta 2006, AIR es el más extenso y contiene el mayor volumen de datos clínicos y demográficos de individuos con DAAT<sup>(80)</sup>.

El registro español de pacientes con DAAT se fundó en 1993 con los objetivos de: a) conocer las características y la frecuencia del DAAT en España; b) establecer normativas adaptadas a nuestro entorno 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 enfermedad e intentar disminuir el infradiagnóstico y el retraso en el diagnóstico, y e) ofrecer soporte técnico para la determinación del fenotipo Pi y, si fuera necesario, del genotipo en los individuos con sospecha del déficit<sup>(29)(81)(114)</sup>.

La población analizada en este estudio incluía solo pacientes con DAAT grave. Se apreciaron diferencias y semejanzas con respecto a las características basales reportadas en los registros AIR, NHLBI y AOF-RNR. En la población española, el 64% resultaron ser hombres, en comparación con 56%, que es la media en el resto de registros. Del mismo modo, la edad media de los pacientes de la población española fue ligeramente superior comparada con otros registros (55 años frente a 46-50 años, respectivamente). La proporción de pacientes identificados por estudio familiar fue similar en el NHLBI, en el AIR y en el registro español<sup>(80)</sup>. En este último, el 6% eran fumadores activos, a diferencia de los registros AIR, NHLBI y AOF-RNR, en los que se describió el 10, el 8 y el 2%, respectivamente. La baja tasa de tabaquismo observada en el registro del AOF-RNR podría reflejar un mayor grado de concienciación acerca de los riesgos asociados al tabaco en los propios pacientes que padecen DAAT<sup>(80)</sup>. El FEV<sub>1</sub>(%) medio fue inferior en la población del NHLBI en

comparación con la población española (47% frente a 63%), y la mayoría de pacientes del registro NHLBI estaban recibiendo o habían recibido previamente tratamiento sustitutivo (66% frente al 36%, respectivamente)<sup>(49)(33)</sup>.

El método utilizado para calcular la tasa de caída de la función pulmonar se basa en la medición de los dos valores extremos en el seguimiento. Este método ha sido utilizado en un ensayo clínico con AAT intravenosa junto con un método de regresión lineal, y ambos ofrecieron resultados similares<sup>(96)</sup>, por lo que hemos adoptado el método descrito (*end-point analysis*). Los hallazgos encontrados en nuestro análisis de regresión logística —que ser fumador y tener un mayor FEV<sub>1</sub> basal posbroncodilatador estarían significativa e independientemente asociados a una tasa más rápida de descenso del FEV<sub>1</sub>— son observaciones importantes de este estudio. Los resultados están en concordancia con los hallazgos de estudios previos. Tanto en el registro NHLBI<sup>(49)</sup> como en el registro sueco de DAAT<sup>(39)</sup> se apreció un deterioro más rápido de la función pulmonar en fumadores activos que en ex fumadores y nunca fumadores, mientras que Dowson *et al.*<sup>(47)</sup> han demostrado que el deterioro del FEV<sub>1</sub> es mayor en individuos con peor FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador. Además, Dawkins *et al.* observaron un mayor grado de descenso de la función pulmonar en individuos con enfermedad moderada-grave en comparación con aquellos con afectación muy grave<sup>(115)</sup>.

Los resultados, asimismo, mostraron una tendencia a la asociación entre un bajo IMC y la probabilidad de experimentar una tasa de descenso más rápida del FEV<sub>1</sub><sup>(115)</sup>. De forma consistente, estudios previos han demostrado que un IMC bajo es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con DAAT<sup>(71)</sup>.

Diversos estudios han mostrado que el tratamiento sustitutivo puede enlentecer la tasa de descenso de la función pulmonar<sup>(49)(98)(104)(113)</sup>, reducir la pérdida de tejido pulmonar y la progresión del enfisema<sup>(96)(116)</sup>, y aumentar la supervivencia en pacientes con DAAT<sup>(49)</sup>. En el registro español, sin embargo, no se apreció una diferencia significativa en la tasa de descenso del FEV<sub>1</sub> en función de que los pacientes recibieran o no tratamiento sustitutivo. Aunque este podría ser un hallazgo inesperado, es importante reconocer que ambos grupos tenían características basales considerablemente distintas. Los pacientes que recibían tratamiento sustitutivo eran con mayor frecuencia hombres con enfermedad

pulmonar y con mayor disnea de esfuerzo que los que no recibían tratamiento sustitutivo. Además, los pacientes con tratamiento sustitutivo tuvieron mayor incidencia de neumonía, mayor utilización de medicación para su enfermedad respiratoria y mayor uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria. También el FEV<sub>1</sub> medio de los pacientes en tratamiento sustitutivo fue significativamente inferior al del grupo que no recibió tratamiento sustitutivo. Las diferencias entre los grupos en condiciones basales excluyen la posibilidad de una evaluación fiable de los efectos del tratamiento sustitutivo en la tasa de descenso del FEV<sub>1</sub>, y es un ejemplo más de los retos que se deben afrontar al interpretar datos derivados de estudios observacionales como los registros. Por ejemplo, la decisión de la prescripción corresponde a cada médico en función de la gravedad y el pronóstico de cada paciente, lo cual suele derivar en un sesgo por indicación al asignar el tratamiento de forma preferente a los pacientes más graves o con más factores de riesgo de mal pronóstico. De igual modo, no es posible analizar la influencia de la medicación respiratoria sobre la caída del FEV<sub>1</sub> ya que existe un sesgo de indicación, al prescribir más medicación a los pacientes más graves o que presentan una peor evolución clínica. En este estudio no fue posible evaluar la influencia de otras estrategias de tratamiento como la rehabilitación respiratoria, ya que esta variable no fue incluida en la base de datos original del registro internacional.

Otros factores, tales como las infecciones respiratorias y la edad, pueden modular el deterioro de la función pulmonar a lo largo del tiempo, aunque con una menor intensidad. El papel que desempeñan estos factores no es tan importante como el tabaquismo, y es necesario estudiar grandes cohortes de pacientes para observar su posible impacto.

Además de las limitaciones derivadas de las diferentes características de los pacientes con o sin tratamiento sustitutivo, existen otras consideraciones que se deben tener en cuenta al interpretar los hallazgos que aquí se presentan. En primer lugar, el registro español no es un registro poblacional y puede no ser representativo de todos los individuos con este trastorno genético. El registro recoge una alta proporción de pacientes diagnosticados de DAAT debido a presentar una enfermedad pulmonar, preferentemente enfisema, pero los individuos asintomáticos

están poco representados. Es posible que los individuos sintomáticos y asintomáticos experimenten diferentes tasas de deterioro de su función pulmonar, incluso después de controlar por factores como el hábito tabáquico y los valores iniciales de función pulmonar. Por otra parte, tan solo un tercio de los pacientes inicialmente identificados disponían de seguimiento y, por tanto, fueron válidos para el análisis de la variable principal. Diferencias tales como tener peor función pulmonar basal fueron datos que se apreciaron en el grupo con seguimiento y apto para el cálculo de la caída del FEV<sup>1</sup>, en comparación con el grupo sin seguimiento. Por lo tanto, no se asume que los resultados que aquí se presentan se puedan aplicar de manera generalizada a todos los pacientes del registro.

A pesar de las limitaciones, los hallazgos descritos en este análisis añade información valiosa sobre la historia natural de la enfermedad y sugieren varios parámetros con un potencial valor predictivo en la detección del deterioro rápido de la función pulmonar en los individuos afectados.



*Capítulo 6.*  
**CONCLUSIONES**

- La tasa de deterioro de la función pulmonar en pacientes con DAAT varía de manera ostensible.
- El registro español ha proporcionado datos que muestran que fumar y tener una función pulmonar más preservada se relacionan de forma significativa con un descenso acelerado del FEV<sub>1</sub>, lo que sugiere que los pacientes más jóvenes, con función pulmonar normal o apenas deteriorada, deben ser sometidos a un seguimiento evolutivo más intenso junto a un enérgico consejo antitabaco.
- La cooperación de múltiples investigadores en un registro nacional no es tarea fácil, y la recogida de datos de manera prospectiva requiere una intensa motivación.
- Los registros centralizados, tales como el británico o el de los Países Bajos, son más apropiados para la recogida de datos de forma longitudinal.
- Deberían ponerse en marcha nuevas estrategias para incentivar a los médicos a incluir y actualizar periódicamente el seguimiento de sus pacientes en las bases de datos de los registros.

*Capítulo 7.*  
***BIBLIOGRAFÍA***

1. Carrell RW, Lomas DA, Sidhar S, Foreman R. Alpha 1-antitrypsin deficiency. A conformational disease. *Chest*. 1996 Dec;110(6 Suppl):243S–247S.
2. Laurel CB, Eriksson S. The Electrophoretic  $\alpha_1$ -Globulin Pattern of Serum in  $\alpha_1$ -Antitrypsin Deficiency. *Scand J Clin Lab Invest*. 1963;15:132–40.
3. Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, Freier EF. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J. Lab. Clin. Med*. 1969 Jun;73(6):934–9.
4. Janoff A, Scherer J. Mediators of inflammation in leukocyte lysosomes. IX. Elastolytic activity in granules of human polymorphonuclear leukocytes. *J. Exp. Med*. 1968 Nov 1;128(5):1137–55.
5. Janoff A, Sandhaus RA, Hospelhorn VD, Rosenberg R. Digestion of lung proteins by human leukocyte granules in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. New York N*. 1972 Jun;140(2):516–9.
6. Janoff A. Inhibition of human granulocyte elastase by serum alpha-1-antitrypsin. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1972 Jan;105(1):121–2.
7. Janoff A, Carp H. Possible mechanisms of emphysema in smokers: cigarette smoke condensate suppresses protease inhibition in vitro. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1977 Jul;116(1):65–72.
8. Seixas S, Garcia O, Trovoada MJ, Santos MT, Amorim A, Rocha J. Patterns of haplotype diversity within the serpin gene cluster at 14q32.1: insights into the natural history of the alpha1-antitrypsin polymorphism. *Hum. Genet*. 2001 Jan;108(1):20–30.
9. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004 Dec 1;170(11):1172–8.
10. Hill AT, Bayley DL, Campbell EJ, Hill SL, Stockley RA. Airways inflammation in chronic bronchitis: the effects of smoking and alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol*. 2000 May;15(5):886–90.
11. Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004 Feb;59(2):164–9.
12. Crystal, R, G, Brantly, M. Alpha-1-antitrypsin genotypes and phenotypes, Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: Biology, Pathogenesis, Clinical Manifestations and Therapy. *Alpha-1-Antitrypsin Genotypes Phenotypes*

- Alpha-1-Antitrypsin Defic. Biol. Pathog. Clin. Manifestations Ther. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 45–59.
13. De Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. 2002 Nov;122(5):1818–29.
  14. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N. Engl. J. Med.* 1976 Jun 10;294(24):1316–21.
  15. Silverman EK, Miletich JP, Pierce JA, Sherman LA, Endicott SK, Broze GJ Jr, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency. High prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989 Oct;140(4):961–6.
  16. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann. Intern. Med.* 2002 Feb 19;136(4):270–9.
  17. Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir. Med.* 1998 Mar;92(3):367–77.
  18. Hjalmarsson K. Distribution of alpha-1-antitrypsin phenotypes in Sweden. *Hum. Hered.* 1988;38(1):27–30.
  19. Thyman M. Distribution of alpha-1-antitrypsin (Pi) phenotypes in Denmark determined by separator isoelectric focusing in agarose gel. *Hum. Hered.* 1986;36(1):19–23.
  20. Hoffmann JJ, van den Broek WG. Distribution of alpha-1-antitrypsin phenotypes in two Dutch population groups. *Hum. Genet.* 1976 Apr 15;32(1):43–8.
  21. Arnaú P, Galbraith RM, Faulk WP, Black C. Pi phenotypes of alpha1-antitrypsin in Southern England: identification of M subtypes and implications for genetic studies. *Clin. Genet.* 1979 May;15(5):406–10.
  22. Weidinger S, Cleve H, Patutschnick W. Alpha1-antitrypsin: evidence for a fourth PiM allele. Distribution of the PiM subtypes in Southern Germany. *Z. Für Rechtsmed. J. Leg. Med.* 1982;88(3):203–11.
  23. Sesboüé R, Martin JP. Alpha-1-antitrypsin (PI) polymorphism in France, with special regard to the PI\*Z allele. *Hum. Hered.* 1991;41(5):340–6.

24. Arnaud P, Chapuis-Cellier C, Vittoz P, Creyssel R. Alpha-1-antitrypsin phenotypes in Lyon, France. *Hum. Genet.* 1977 Nov 2;39(1):63–8.
25. De Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in North America and Australia/New Zealand: Australia, Canada, New Zealand and the United States of America. *Clin. Genet.* 2003 Nov;64(5):382–97.
26. Klasen EC, D'Andrea F, Bernini LF. Phenotype and gene distribution of alpha-1-antitrypsin in a North Italian population. *Hum. Hered.* 1978;28(6):474–8.
27. Klasen EC. alpha 1-antitrypsin phenotype and gene distribution in Southern Italy. *Hum. Hered.* 1981;31(3):180–2.
28. Pittschieler K, Massi G. Alpha 1 antitrypsin deficiency in two population groups in north Italy. *Pädiatrie Pädologie.* 1988;23(4):307–11.
29. 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 Oct;92(10):1181–7.
30. Crystal RG, Nukiwa T, Ogushi F, Nukiwa T, Ogushi F, Crystal RG. Alpha1-antitrypsin gene evolution. In: Crystal RG, ed. *Alpha1-antitrypsin deficiency.* New York: Marcel Dekker; 1996. p. 33–43.
31. Seyama K, Nukiwa T, Takabe K, Takahashi H, Miyake K, Kira S, Siiyama (serine 53 (TCC) to phenylalanine 53 (TTC)). A new alpha 1-antitrypsin-deficient variant with mutation on a predicted conserved residue of the serpin backbone. *J. Biol. Chem.* 1991 Jul 5;266(19):12627–32.
32. Piitulainen E, Sveger T. Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax.* 2002 Aug;57(8):705–8.
33. 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 Feb;111(2):394–403.
34. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax.* 2004 May;59(5):441–5.
35. Stoller JK, Smith P, Yang P, Spray J. Physical and social impact of alpha 1-antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleve. Clin. J. Med.* 1994 Dec;61(6):461–7.

36. Eden E, Hammel J, Rouhani FN, Brantly ML, Barker AF, Buist AS, et al. Asthma features in severe alpha1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest*. 2003 Mar;123(3):765–71.
37. Malerba M, Radaeli A, Ceriani L, Tantucci C, Grassi V. Airway hyperresponsiveness in a large group of subjects with alpha1-antitrypsin deficiency: a cross-sectional controlled study. *J. Intern. Med*. 2003 Mar;253(3):351–8.
38. Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br. J. Dis. Chest*. 1983 Jan;77(1):14–27.
39. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol*. 1999 Feb;13(2):247–51.
40. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 1985 Jan 19;1(8421):152–4.
41. 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 Dec;152(6 Pt 1):1922–5.
42. Piitulainen E, Sveger T. Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr. Oslo Nor*. 1992. 1998 Nov;87(11):1120–4.
43. Black LF, Kueppers F. alpha1-Antitrypsin deficiency in nonsmokers. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1978 Mar;117(3):421–8.
44. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 1998 Nov;53(11):939–43.
45. Bernspång E, Wollmer P, Sveger T, Piitulainen E. Lung function in 30-year-old alpha-1-antitrypsin-deficient individuals. *Respir. Med*. 2009 Jun;103(6):861–5.
46. 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 Dec 15;111(12):982–91.

47. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1805–9.
48. Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, Miller RR, Gibson NN, Evans KG, et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989 May;139(5):1179–87.
49. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998 Jul;158(1):49–59.
50. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002 Jun 1;165(11):1494–8.
51. 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 Mar;52(3):244–8.
52. Mayer AS, Stoller JK, Bucher Bartelson B, James Ruttener A, Sandhaus RA, Newman LS. Occupational exposure risks in individuals with Pi\*Z alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 Aug;162(2 Pt 1):553–8.
53. Silverman EK, Province MA, Campbell EJ, Pierce JA, Rao DC. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: residual family resemblance beyond the effect of the Pi locus. *Hum. Hered.* 1990;40(6):340–55.
54. Silverman EK, Province MA, Rao DC, Pierce JA, Campbell EJ. A family study of the variability of pulmonary function in alpha 1-antitrypsin deficiency. Quantitative phenotypes. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990 Nov;142(5):1015–21.
55. 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 alpha1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999 Mar;20(3):441–7.
56. Rodriguez F, de la Roza C, Jardi R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest.* 2005 May;127(5):1537–43.



57. Dowson 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 Oct;122(4):1247–55.
58. Needham M, Stockley RA. Exacerbations in {alpha} 1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2005 Jun;25(6):992–1000.
59. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet*. 1965 Apr 10;1(7389):775–9.
60. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013 Feb 15;187(4):347–65.
61. 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 Dec;160(6):1968–75.
62. King MA, Stone JA, Diaz PT, Mueller CF, Becker WJ, Gadek JE. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology*. 1996 Apr;199(1):137–41.
63. Shin MS, Ho KJ. Bronchiectasis in patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. A rare occurrence? *Chest*. 1993 Nov;104(5):1384–6.
64. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000 Aug;55(8):635–42.
65. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, Benhamou D, Martin JP, Bénichou J, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2000 Feb;117(2):415–9.
66. ERIKSSON S. PULMONARY EMPHYSEMA AND ALPHA1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY. *Acta Med. Scand.* 1964 Feb;175:197–205.
67. Guest PJ, Hansell DM. High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin. Radiol.* 1992 Apr;45(4):260–6.

68. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 1991 Feb;4(2):141–6.
69. Holme J, Stockley RA. CT scan appearance, densitometry, and health status in protease inhibitor SZ alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest.* 2009 Nov;136(5):1284–90.
70. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003 Dec;58(12):1020–6.
71. Seersholm N. Body mass index and mortality in patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir. Med.* 1997 Feb;91(2):77–82.
72. Last JM. A dictionary of epidemiology. *Dict. Epidemiol.* New York: Oxford University Press; 1993.
73. Goldberg J, Gelfand HM, Levy PS. Registry evaluation methods: a review and case study. *Epidemiol. Rev.* 1980;2:210–20.
74. Martínez-García C. Registro de enfermedades. Metodología y funcionamiento. *Haematologica.* 2003;87(Suplemento 6)(Ed. Española):204–7.
75. European Commission. Useful information on rare diseases from a EU perspective [Internet]. 2004. Available from: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/documents/ev20040705\\_rd05\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf)
76. Seersholm NJ, Kok-Jensen A, Dirksen A. [Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency]. *Ugeskr. Laeger.* 1995 Apr 24;157(17):2432–5.
77. Eriksson S, Piitulainen E. [Necessity for an alpha 1-antitrypsin registry. The clinical follow-up of patients is easier]. *Lakartidningen.* 1994 Sep 28;91(39):3510, 3515–6.
78. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull. World Health Organ.* 1997;75(5):397–415.
79. Alpha One International Registry [Internet]. [cited 2013 Apr 7]. Available from: <http://www.aatregistry.org/>
80. Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and

- development. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2007 Mar;29(3):582–6.
81. Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007;2(3):393–8.
  82. Koczulla R, Bittkowski N, Andress J, Greulich T, Schroth S, Kotke V, et al. [The German registry of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency--a source for research on patient care]. *Pneumol. Stuttg. Ger.* 2008 Nov;62(11):655–8.
  83. Luisetti M, Miravittles M, Stockley RA. Alpha1-antitrypsin deficiency: a report from the 2nd meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genoa, Italy), 2001. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2002 Oct;20(4):1050–6.
  84. Vidal R, Miravittles M. [A report on the Spanish Registry of Patients with Alpha 1-Antitrypsin Deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Study Group]. *Arch. Bronconeumol.* 1995 Jul;31(6):299–302.
  85. SEPAR [Internet]. [cited 2013 Apr 7]. Available from: <http://www.separ.es/>
  86. REDAAT - Registro Español de Pacientes con Déficit Alfa-1 Antritipsina [Internet]. [cited 2013 Apr 7]. Available from: <http://www.redaat.es/>
  87. Instituto de Salud Carlos III - Portal de registro de enfermedades raras [Internet]. [cited 2013 Apr 7]. Available from: <https://registroraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>
  88. Hubbard RC, Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Med.* 1988 Jun 24;84(6A):52–62.
  89. 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 Apr 23;316(17):1055–62.
  90. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch. Bronconeumol.* 2001 Jun;37(6):297–316.
  91. Miravittles M. [New treatments for chronic obstructive pulmonary disease]. *Med. Clínica.* 2005 Jun 11;125(2):65–74.

92. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. [Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency]. *Arch. Bronconeumol.* 2006 Dec;42(12):645–59.
93. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003 Oct 1;168(7):818–900.
94. 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 Jul;122(1):66–74.
95. 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 Nov;160(5 Pt 1):1468–72.
96. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2009 Jun;33(6):1345–53.
97. Parr DG, Sevenoaks M, Deng C, Stoel BC, Stockley RA. Detection of emphysema progression in alpha 1-antitrypsin deficiency using CT densitometry; methodological advances. *Respir. Res.* 2008;9:21.
98. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 1997 Oct;10(10):2260–3.
99. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest.* 2001 Mar;119(3):737–44.
100. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest.* 2000 Nov;118(5):1480–5.
101. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD.* 2009 Jun;6(3):177–84.

102. Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, de Gracia J. [Evaluation of replacement therapy in emphysema caused by alpha 1-antitrypsin deficiency]. *Arch. Bronconeumol.* 1994 Dec;30(10):479–84.
103. 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 May;123(5):1425–34.
104. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha 1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha 1-AT-study group. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 1998 Feb;11(2):428–33.
105. Vidal Pla R, Padullés Zamora N, Sala Piñol F, Jardí Margaleff R, Rodríguez Frías F, Montoro Ronsano JB. [Pharmacokinetics of alpha 1-antitrypsin replacement therapy in severe congenital emphysema]. *Arch. Bronconeumol.* 2006 Oct;42(10):553–6.
106. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. [The current state of substitution treatment in congenital emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency. The report of the National Registry]. *Arch. Bronconeumol.* 1999 Oct;35(9):446–54.
107. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 1988 Sep 2;260(9):1259–64.
108. DeVane CL. *Pharmacokinetics* (2nd edn, revised and expanded), M. Gibaldi and D. Perrier (Vol. 15 of *Drugs and the pharmaceutical sciences*), Marcel Dekker, New York, 1982. *Biopharm. Drug Dispos.* 1983;4(2):201–201.
109. Flórez J. *Farmacología Humana*. Elsevier España; 2003.
110. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax.* 2006 Dec;61(12):1059–64.
111. A registry of patients with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. Design and methods. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest.* 1994 Oct;106(4):1223–32.
112. Stoller JK, Brantly M, Fleming LE, Bean JA, Walsh J. Formation and current results of a patient-organized registry for alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest.* 2000 Sep;118(3):843–8.

113. Tirado-Conde G, Lara B, Miravittles M. Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2008 Feb;2(1):13–21.
114. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jordi R, Rodriguez-Frias F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2010 May;35(5):960–8.
115. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, Nightingale PG, Stockley JA, Stockley RA. Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2009 Jun;33(6):1338–44.
116. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of  $\alpha$ -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir. Res.* 2010;11:136.
117. Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmann G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency--three-year follow-up. *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.* 1997;64(1):10–5.
118. 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 Jun 24;84(6A):63–9.
119. Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist AS. Replacement therapy for hereditary alpha1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest.* 1994 May;105(5):1406–10.
120. Zamora NP, Pla RV, Del Rio PG, Margaleff RJ, Frias FR, Ronsano JBM, et al. Intravenous human plasma-derived augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency: from pharmacokinetic analysis to individualizing therapy. *Ann. Pharmacother.* 2008 May;42(5):640–6.
121. Piitulainen E, Bernspång E, Björkman S, Berntorp E. Tailored pharmacokinetic dosing allows self-administration and reduces the cost of IV augmentation therapy with human alpha(1)-antitrypsin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003 Jun;59(2):151–6.
122. 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 Dec;162(6):2069–72.





***ANEXOS***



*ANEXO 1.*

*Actividad científica generada*

Estudio piloto presentado al *American Thoracic Society International Conference* celebrado en San Diego en mayo de 2009.

B62 ALPHA-1 ANTITRYPSIN: MOLECULAR, EPIDEMIOLOGICAL, AND CLINICAL FEATURES IN 2009 / Thematic Poster / Monday, May 18/8:15 AM-4:00 PM / Area G (Sails Pavilion, Upper Level) San Diego Convention Center

**Long-Term Evolution of Lung Function in Patients with alpha 1-Antitrypsin Deficiency.**

G. Tirado-Conde, MD<sup>1</sup>, P. Gispert, MD<sup>2</sup>, B. Lara, MD<sup>1</sup>, R. Vidal, MD,PhD<sup>2</sup> and M. Miravittles, MD,PhD<sup>1</sup>. Pneumology Departments of Cl[acute]nic and Vall d[apos] Hebron Hospitals Email: gtirado@separ.es

<sup>1</sup> Cl[acute]nic Hospital, Barcelona, Spain and <sup>2</sup> Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain.

The Spanish registry has followed patients for up to 15 years. We attempted to describe the lung function decline in a cohort derived from this registry. **AIM:** To describe the long-term evolution of FEV<sub>1</sub> in ZZ patients and identify factors associated with faster decline in FEV<sub>1</sub>. **METHOD:** Observational and retrospective analysis of a cohort of alpha1-antitrypsin deficient patients from 2 reference centers in Spain. Lung function was evaluated every 6 months. **RESULTS:** A total of 52 subjects was studied during a mean of 7.9 ± 5.3 yrs (mean age 57.4 ± 13.2 yrs; 31 male). 32 received augmentation therapy (AT), their mean baseline FEV<sub>1</sub> was 1351 ± 601 ml, in those treated vs 2560 ± 1506 ml in the non-AT group (p<0.001). The mean rate of decline in FEV<sub>1</sub> was 56.62 ± 138.5 ml/yr. Faster decliners (1<sup>st</sup> tertile) lost a mean of 145.4 ± 215.2 ml/yr compared with slower decliners (3<sup>rd</sup> tertile) who improved by 6.3 ± 15.1 ml/yr. Baseline FEV<sub>1</sub> was different between both groups (2330 ± 1120 ml and 1385 ± 820 ml for faster vs slower decliners; p<0.01). No differences were observed between patients with and without AT. **CONCLUSIONS:** 1) Patients with preserved lung function at baseline had a faster decline in FEV<sub>1</sub> over an 8 years period. 2) No differences in rate of decline were observed in patients with or without AT, probably due to a bias for indication.

This abstract is funded by: Talecris.

Am J Respir Crit Care Med 179;2009:A3511

Internet address: www.atsjournals.org

Online Abstracts Issue

## INTRODUCCIÓN

La historia natural de la deficiencia de la AAT (DAAT) requiere aún de investigación adicional. La expresión fenotípica varía en función de factores genéticos y ambientales. En el enfisema, la obstrucción al flujo aéreo suele coexistir con el deterioro del intercambio de gases; sin embargo este paralelismo no se aprecia siempre.

## OBJETIVOS

1) Investigar las características socio-demográficas y clínicas de los sujetos fenotipo ZZ inscritos en el REDAAT pertenecientes al área de Cataluña;

2) Comprender la evolución la función pulmonar en pacientes con / sin tratamiento sustitutivo (TS) de acuerdo a la siguientes variables: sexo, edad, consumo de tabaco, FEV<sub>1</sub> basal, número de años de seguimiento, función pulmonar (FEV<sub>1</sub>, TLC y KCO).

**MÉTODOS:** Estudio observacional y retrospectivo sobre una base de datos de seguimiento prospectivo.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 52 individuos durante una media de 8,4 ( $\pm$  5,3) años (edad media 57,4 ( $\pm$  13,2) años; 31 hombres. Treinta y dos recibieron tratamiento sustitutivo (TS). El FEV<sub>1</sub> medio basal fue 1.351,9 ( $\pm$ 106,3) ml en aquellos tratados (de manera continua o intermitente) vs. 2.560 ( $\pm$ 1506) ml en el grupo que no recibió TS ( $p < 0,001$ ) (tabla I).

**Tabla I**

Características distintivas según los pacientes hubiesen recibido o no tratamiento sustitutivo

N= m ± DE	No (n=20)	Intermitente/continuo (n=32)	Valor de "p"
<b>Sexo</b> (% hombres)	41,9	58,1	0,575
<b>Edad</b> (años)	54,1±16,6	59,4±10,4	0,168
<b>Consumo de tabaco</b> (%)			
No	70	30	0,021*
Ex	28,2	71,8	
<b>Paquetes año</b>	23,1 ± 5,6	24,2± 2,9	0,857
<b>Función pulmonar basal:</b>			
<b>FEV<sub>1</sub></b> (ml)	2560,5 ± 345,5	1351,9 ± 106,3	<0,0001*
<b>RV</b> (%)	181,9 ± 18,5	262,7 ± 17,4	0,004*
<b>TLC</b> (%)	122,9 ± 4,8	133,2 ± 4,5	0,144
<b>KCO</b> (%)	69,1 ± 4,0	57,7 ± 3,7	0,051
<b>Nº de observaciones durante el seguimiento:</b>			
<b>FEV<sub>1</sub></b>	8,9 ± 1,8	11,3 ± 1,3	0,281
<b>RV</b>	4,4 ± 1,1	6,2 ± 1,0	0,23
<b>KCO</b>	4,0 ± 0,9	5,2 ± 0,8	0,359
<b>Nº de años de seguimiento (FEV<sub>1</sub>)</b>	7,0 ± 1,1	8,5 ± 1,0	0,362

Con respecto a la evolución de la función pulmonar, la tasa media de descenso global del FEV<sub>1</sub> fue de 56,62 (± 138,5) ml/año. Este deterioro progresivo de la función pulmonar basal no sólo se apreció en los volúmenes dinámicos, sino también en los estáticos medidos por pletismografía corporal. Así, pues, el volumen residual (RV) medio del grupo que recibió TS alcanzó un valor de 262,7 (± 17,4) % (p=0,004), lo que indica que este grupo de pacientes tenían mayor grado de atrapamiento aéreo. El coeficiente de transferencia (KCO), marcador precoz y específico de enfisema, fue menor en el grupo que nunca recibió TS [69,1 ± 4,0 vs. 57,7 (± 3,7) %], rozando el nivel de significación estadística (p = 0,051) (tabla I).

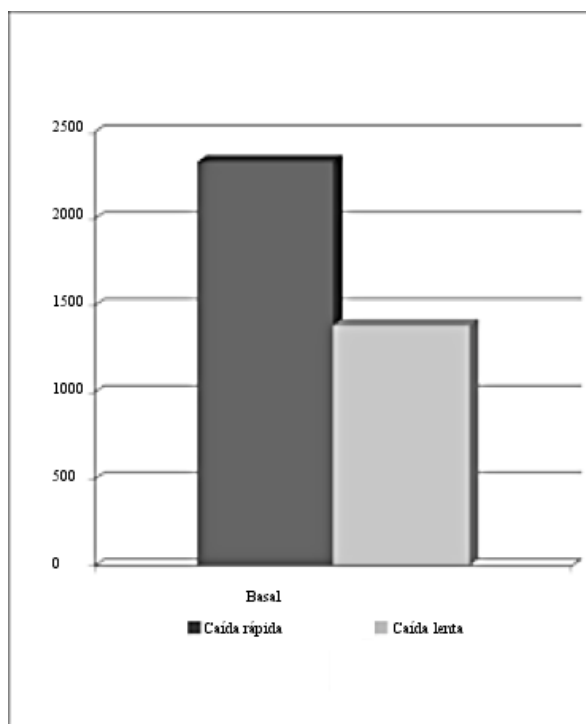
Sobre la base de la tasa media global de pérdida de FEV<sub>1</sub>, la población se dividió en terciles, y fueron comparados los pacientes que experimentaron una caída del FEV<sub>1</sub> más rápida (primer tercil) con los pacientes que experimentaron una caída del FEV<sub>1</sub> más lenta (tercer tercil). La comparativa entre ambos grupos se presenta en la Tabla II.

**Tabla II**

Características distintivas entre primer y tercer tercil de pacientes

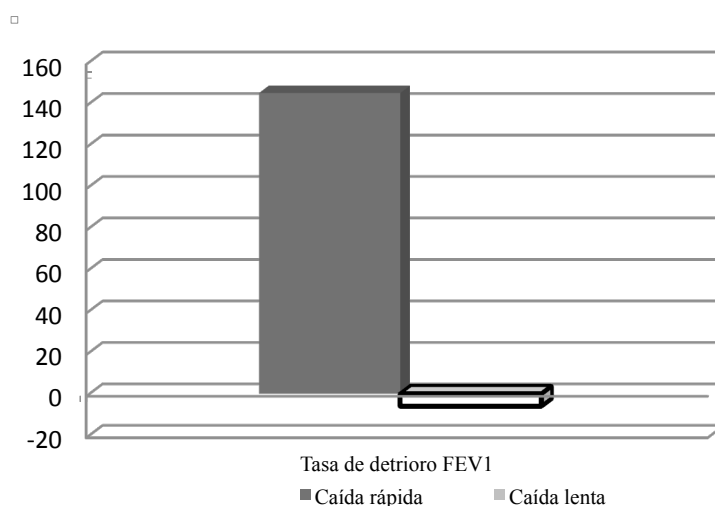
	CAÍDA MÁS RÁPIDA <-48,3 ml (n=17)	CAÍDA MÁS LENTA >-18 ml (n=17)	VALOR "p"
<b>Sexo (% hombres)</b>	55,6	44,8	0,732
<b>Edad (años)</b>	53,5 ± 16,5	58,9 ± 11,9	0,28
<b>Consumo de tabaco (%)</b>	57,1 48	42,9 52	0,535
<b>Paquetes año</b>	21,7 ± 10,5	27,8 ± 6,2	0,43
<b>Función pulmonar basal</b>			
<b>FEV<sub>1</sub> (ml)</b>	2330,6 ± 272,8	1385,0 ± 205,1	0,01
<b>RV (%)</b>	187,9 ± 15,9	244,9 ± 29,7	0,011
<b>TLC (%)</b>	117,1 ± 5,9	130,3 ± 6,01	0,127
<b>KCO (%)</b>	63,2 ± 5,5	62,9 ± 4,4	0,973
<b>Nº de observaciones durante el seguimiento</b>			
<b>FEV<sub>1</sub></b>	10,5 ± 1,8	9,6 ± 1,9	0,754
<b>RV</b>	4,8 ± 1,0	6,1 ± 1,5	0,451
<b>KCO</b>	4,1 ± 1,0	5,7 ± 1,3	0,351
<b>Nº de años de seguimiento (FEV1)</b>	8,0 ± 1,4	7,7 ± 1,26	0,879

El FEV<sub>1</sub> basal observado fue significativamente distinto en los dos grupos: 2.330 ± 1.120 ml y 1.385 ± 820 ml para el primer y tercer tercil, respectivamente; p < 0,01. (Tabla II y fig. 1).



**Figura 1**  
Comparación entre FEV<sub>1</sub> basal medio del primer y tercer tercil

Los primeros perdieron una media de 145,4 ( $\pm$  215,5) ml/año, en comparación con los que experimentaron una caída más lenta (tercer tercil), en los que incluso se apreció un aumento de hasta 6,3 ( $\pm$  15,1 ml/año). Esto último podría estar relacionado con un sesgo de regresión a la media (fig. 2).



**Figura 2**  
Comparativa de las tasas de deterioro del FEV<sub>1</sub> de primer y tercer terciles



## CONCLUSIONES

Tras finalizar el estudio piloto, se concluyó que los pacientes con función pulmonar basal preservada mostraron un mayor deterioro de su FEV<sub>1</sub> durante los casi 8 años de seguimiento evolutivo y funcional. Otro hallazgo interesante, es que no se apreciaron diferencias en la tasa de descenso del FEV<sub>1</sub> en función de que el paciente hubiera recibido o no TS, posiblemente debido a un sesgo por indicación.

# Long-term evolution of lung function in patients with alpha 1-antitrypsin deficiency

G Tirado-Conde, MD,<sup>1</sup> P Cisport, MD,<sup>2</sup> B Lara, MD<sup>1</sup>, R Vidal, MD, PhD,<sup>2</sup> and M Miravittles, MD, PhD,<sup>1</sup> Pneumology Departments of Clinic and Vall d'Hebron Hospitals <sup>1</sup>Clinic Hospital, Barcelona, Spain and <sup>2</sup>Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain.



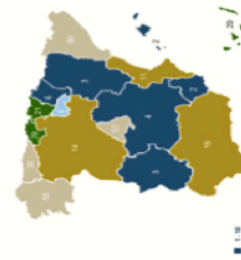
## Abstract

**Aim.** To describe the long term evolution of FEV<sub>1</sub> in ZZ patients and identify factors associated with faster decline in FEV<sub>1</sub>. **Methods.** Observational and retrospective analysis of a cohort of alpha-1-antitrypsin deficient patients from 2 reference centers in Spain. Lung function was evaluated regularly. **Results.** A total of 52 subjects was studied during a mean of 7.9 ± 5.3 yrs (mean age 57.4 ± 13.2 yrs, 31 male). Thirty two received augmentation therapy (AT), their mean baseline FEV<sub>1</sub> was 1351 ± 601 ml, in those treated vs 2560 ± 1506 ml in the non-AT group (p<0.001). The mean rate of decline in FEV<sub>1</sub> was 56.62 ± 138.5 ml/yr. Faster decliners (1<sup>st</sup> tertile) lost a mean of 145.4 ± 215.2 ml/yr compared with slower decliners (3<sup>rd</sup> tertile) who improved by 6.3 ± 15.1 ml/yr. Baseline FEV<sub>1</sub> was different between both groups (2330 ± 1120 ml and 1385 ± 820 ml for faster vs slower decliners, p<0.01). No differences were observed between patients with and without AT. **Conclusions.** 1) Patients with preserved lung function at baseline had a faster decline in FEV<sub>1</sub> over an 8 years period. 2) No differences in rate of decline were observed in patients with or without AT, probably due to a bias for indication.

## Background

AATD natural history still is in need of a great deal of further research. Phenotypic expression varies on the basis of genetic and environmental factors. In emphysema, airflow obstruction usually coexists with impairment of gas exchange. To some extent discordance in the rate of declining of FEV<sub>1</sub> is not infrequent, and to date, the possible influencing factors have not been described properly.

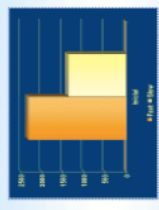
The Spanish registry (<http://www.risdat.es>) has followed patients for up to 15 years. We attempted to describe the long function decline in a cohort derived from this registry, specifically the long term evolution of FEV<sub>1</sub> in ZZ patients and identify factors associated with faster decline in FEV<sub>1</sub>.



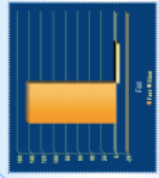
Currently situated AATD Spanish registry (n° of cases - area)

## Methods

**Design.** This was a retrospective, observational study conducted on 2 former hospital centers concerned on diagnostic and treatment of AATD for many years: Hospital Vall d'Hebron and Hospital Clinic of Barcelona. The first data collected belonged to outpatients previously diagnosed of homozygous severe deficiency. **Study population.** Inclusion criteria: a) P1ZZ genotype; b) PZ plus a severe allelic variant (eg P<sub>1</sub><sup>1</sup>); c) FEV<sub>1</sub> measurement at least every 6 months. Exclusion criteria: a) other genotypes apart from P1ZZ; b) not associated to severe emphysema on medical literature (eg P1S2). **Study variables.** The data collected included gender, age, smoking history, smoking rate, FEV<sub>1</sub> evolution over time. Concerning replacement therapy, patients either on treatment (full, intermittent) or not were analyzed. **Statistical analyses.** Main variables are presented as percentages. Chi-square test was applied to compare nominal variables; meanwhile Fisher test was used in case Chi-square application was not suitable. To study the change in FEV<sub>1</sub>, we used Paired/Wilcoxon test. Whenever the variable was continuous, and on the assumption of normality hypothesis, t-test testing for independent samples was applied or in lack of that, Wilcoxon test. Its non-parametric equivalent was used.



Basal FEV<sub>1</sub> significantly different data between both groups (2330 ± 1120 ml and 1385 ± 820 ml; p<0.01)



Faster decliners\* (1<sup>st</sup> tertile) lost an average of 145.4 ± 215.2 ml/yr compared to "lower decliners" group (3<sup>rd</sup> tertile) which even experienced an increase of 6.3 ± 15.1 ml/yr.

## Results

- A total of 52 subjects was studied during a mean of 7.9 ± 5.3 yrs (mean age 57.4 ± 13.2 yrs, 31 male).
- Thirty two received augmentation therapy (AT), their mean baseline FEV<sub>1</sub> was 1351 ± 601 ml, in those treated vs 2560 ± 1506 ml in the non-AT group (p<0.001).
- The mean rate of decline in FEV<sub>1</sub> was 56.62 ± 138.5 ml/yr.
- Faster decliners (1<sup>st</sup> tertile) lost a mean of 145.4 ± 215.2 ml/yr compared with slower decliners (3<sup>rd</sup> tertile) who improved by 6.3 ± 15.1 ml/yr.
- Baseline FEV<sub>1</sub> was different between both groups (2330 ± 1120 ml and 1385 ± 820 ml for faster vs slower decliners, p<0.01).
- No differences were observed between patients with and without AT.

## Conclusion

- 1) Patients with preserved lung function at baseline had a faster decline in FEV<sub>1</sub> over an 8 years period.
- 2) No differences in rate of decline were observed in patients with or without AT, probably due to a bias for indication.

## References

1. Janus ED et al. Smoking lung function, and AATD. Lancet 1985; 1:153-54
2. Brantly ML et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with AATD of adults with pulmonary symptoms. Am Rev Respir Dis 1988; 138:327-36.
3. Sverdrholm N et al. Decline in FEV<sub>1</sub> among patients with severe hereditary AATD deficiency type P1Z. Am J Respir Crit Care Med 1996; 152:1922-26
4. The AATD Registry Study Group. Survival and FEV<sub>1</sub> decline in individuals with Severe AATD. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 48-53.
5. Lara B et al. Development and results of the Spanish registry of patients with AATD. Inter J of COPD 2007; 2(3):393-8.

Gender	Comparison between 1 <sup>st</sup> and 3 <sup>rd</sup> tertile of the difference in FEV <sub>1</sub> - FEV <sub>1</sub> / yrs following			Total
	FASTER DECLINERS <48.3 ml (1 <sup>st</sup> tertile)	SLOW DECLINERS >18 ml (3 <sup>rd</sup> tertile)	Total	
Male	Count: 10 % within Gender: 55.6% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 58.8% % Total: 29.4%	Count: 8 % within Gender: 44.4% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 47.1% % Total: 23.5%	Count: 18 % within Gender: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 52.9%	18
Female	Count: 7 % within Gender: 43.8% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 41.2% % Total: 20.6%	Count: 9 % within Gender: 56.3% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 47.1% % Total: 26.5%	Count: 16 % within Gender: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 47.1%	16
Age	53.5 ± 16.5	58.9 ± 11.9	56.23 ± 14.42	
Smoking history	No Count: 4 % within SK history: 57.1% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 23.5% % Total: 11.6%	3 Count: 4 % within SK history: 42.9% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 17.6% % Total: 8.8%	7 Count: 7 % within SK history: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 20.6% % Total: 10.6%	7
Ex	Count: 12 % within SK history: 48.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 70.6% % Total: 35.3%	Count: 13 % within SK history: 52.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 76.5% % Total: 38.2%	Count: 25 % within SK history: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 73.5% % Total: 38.2%	25
Active	Count: 0 % within SK history: 0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 0%	Count: 1 % within SK history: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 5.9% % Total: 2.9%	Count: 1 % within SK history: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 2.9% % Total: 2.9%	1
Smoking rate (Packs/year)	21.7 ± 10.5	27.8 ± 6.2	25.1 ± 8.7	

Gender	Comparison between patients with/without replacement therapy			Total
	No	Intermittent and full	Total	
Male	Count: 13 % within Gender: 41.9% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 65.0% % Total: 25.0%	Count: 18 % within Gender: 58.1% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 56.3% % Total: 34.6%	Count: 31 % within Gender: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 59.6% % Total: 59.6%	31
Female	Count: 7 % within Gender: 33.3% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 35.0% % Total: 25.0%	Count: 14 % within Gender: 66.7% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 43.8% % Total: 26.9%	Count: 21 % within Gender: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 40.4% % Total: 40.4%	21
Age	54.1 ± 16.6	59.4 ± 10.4	57.4 ± 16.6	
Smoking history	No Count: 7 % within SK history: 70.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 35.0% % Total: 13.5%	Count: 3 % within SK history: 30.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 9.4% % Total: 5.8%	Count: 10 % within SK history: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 19.2% % Total: 19.2%	10
Ex	Count: 11 % within SK history: 28.2% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 55.0% % Total: 21.2%	Count: 28 % within SK history: 71.8% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 87.5% % Total: 53.8%	Count: 39 % within SK history: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 75.0% % Total: 75.0%	39
Active	Count: 2 % within SK history: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 10.0% % Total: 3.8%	Count: 0 % within SK history: 0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 0% % Total: 0%	Count: 2 % within SK history: 100.0% % within Tertile (FEV <sub>1</sub> ): 3.8% % Total: 3.8%	2
Smoking rate (Packs/year)	23.1 ± 16.5	24.2 ± 2.9	23.9 ± 16.13	

*Artículo original, Revista “Archivos de  
Bronconeumología”, 2011*





















*Capítulo de libro: Déficit de Alfa-1 antitripsina,  
fisiopatología, enfermedades relacionadas, diagnóstico y tratamiento*

ISBN: 978-84-938706-9-0  
DEP. LEGAL: B-17300-2012.  
Copyright 2012. SEPAR





























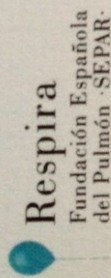






*ANEXO 2.*

*Premio al mejor artículo original 2011  
de la revista Archivos de  
Bronconeumología*



# PREMIOS ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA PREMIO 2012

a los tres originales publicados en 2011 con mejor evaluación otorgado a

**Gema Tirado-Conde, Beatriz Lara, Francisco Casas,  
Ignacio Blanco, Ana Bustamante, Sergio Cadenas, María Teresa  
Martínez, Lourdes Lázaro, María Torres,  
José María Hernández Pérez, Rafael Vidal, Marc Miravittles**

como autores del artículo

Factores asociados a la evolución de la función pulmonar en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina del registro español.  
*Arch Bronconeumol* 2011; 47: 495-503.

Dr. Juan Ruiz Manzano  
Presidente de SEPAR|RESPIRA

Madrid, 9 de junio de 2012

Dr. Francisco García Ríu  
Director de la revista 'Archivos de Bronconeumología'

