



# Conociendo el déficit de antitripsina $\alpha_1$

LOURDES LÁZARO ASEGURADO, TERESA PEÑA MIGUEL

Servicio de Neumología.  
Complejo Asistencial Universitario de Burgos (CAUB).

Correspondencia:  
Servicio de Neumología.  
Complejo Asistencial Universitario de Burgos.  
Avda. Cid 96, 09005 Burgos

e-mail: lourlazar@gmail.com

## RESUMEN

El déficit de antitripsina  $\alpha_1$  es una enfermedad genética producida por mutaciones del gen de la SERPINA 1 y se transmite de forma autosómica codominante. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son enfisema pulmonar en adultos y hepatopatía en niños y adultos. En algunos casos se ha asociado también a vasculitis positiva a C-ANCA o enfermedad inflamatoria de la piel (paniculitis). Es una enfermedad infradiagnosticada y habitualmente el diagnóstico es tardío. El tratamiento es el de la enfermedad que produce; en algunos casos de enfisema y déficit grave está indicado el tratamiento aumentativo con antitripsina  $\alpha_1$ . Los registros de pacientes como el español contribuyen a mejorar el conocimiento de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** déficit de antitripsina  $\alpha_1$ , enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC antitripsina  $\alpha_1$ ).

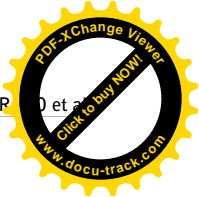
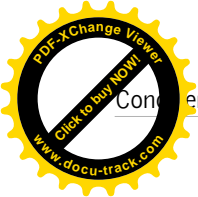
## Qué es la antitripsina $\alpha_1$ y para qué sirve

La antitripsina  $\alpha_1$  (AAT) es una glucoproteína de 52 kD, constituida por una cadena de 394 aminoácidos y 3 cadenas laterales de hidratos de carbono. Se produce fundamentalmente en el hígado desde donde se libera a la sangre y poste-

riormente difunde al pulmón. Es el inhibidor de proteasas más abundante en el suero humano con una concentración de 90 a 220 mg/dl. Su vida media en sangre es de 4-5 días.

### Funciones de la ANTITRIPSINA $\alpha_1$ :

- **Protección frente a proteasas:** la principal función de la AAT en el pulmón es proteger al tejido conectivo del ataque de las enzimas proteolíticas, fundamentalmente la elastasa del neutrófilo, que es liberada por los neutrófilos reclutados



como respuesta inmune innata. La AAT se une a esta elastasa inactivándola. Recientes estudios la implican también en la inhibición de proteasas intracelulares que juegan un importante papel en la apoptosis celular y el stress oxidativo.

- **Protección frente a infecciones bacterianas:** los individuos con déficit de AAT (DAAT) son más susceptibles a infecciones bacterianas y el tratamiento aumentativo reduce la incidencia de infecciones respiratorias en pacientes con enfisema pulmonar por DAAT<sup>1</sup>.
- Es una molécula **anti-inflamatoria** natural de amplio espectro.
- Tiene capacidad de **inhibir la apoptosis celular:** un desbalance entre la elastasa del neutrófilo y la AAT se ha implicado en la progresión del cáncer de pulmón<sup>2</sup>.
- Como **reactante de fase aguda** aumenta en la inflamación, infección, cáncer y embarazo.

Existen otras antiproteasas que protegen al pulmón pero la AAT es la que se encuentra en mayor concentración y tiene mayor afinidad por la elastasa del neutrófilo. Otros inhibidores de proteasas con similar afinidad se encuentran en menor concentración.

### La AAT es una molécula antiinflamatoria natural

### Genética

El DAAT es una alteración genética autosómica codominante con dos alelos (paterno y materno) que se expresan independientemente en los hijos al 50%. El gen que codifica la AAT se denomina SERPINA 1 (antes Pi), se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 14 y ha sido clonado y secuenciado. Este gen es muy pleomórfico y se han identificado más de 100 variantes alélicas que se clasifican según los efectos que producen en los niveles séricos de AAT. La nomenclatura para identificar las variantes alélicas del sistema Pi (inhibidor de proteinasa) utiliza letras del alfabeto en relación con la velocidad de migración en el gel de electroforesis, la más lenta es la Z. Los alelos M son los más frecuentes y se denominan "variantes normales" porque se asocian a niveles séricos normales de AAT. Los principales alelos deficientes son S y Z. Algunas mutaciones de la serpina 1 producen una ausencia total de producción de AAT (null) y son poco frecuentes<sup>3</sup>. El sistema Pi se refiere al fenotipo y el genotipo se identifica como Pi\*.

### Fisiopatología

En los pacientes con la mutación Z la proteína anómala se acumula en el hígado, lo que produce daño celular hepático que puede evolucionar a cirrosis. Secundariamente se libera menos AAT a la sangre, lo que conlleva menor concentración en el fluido pulmonar. En pacientes con DAAT el balance entre proteasas y antiproteasas está alterado, las proteasas no son inactivadas y van destruyendo el tejido pulmonar "matrix", los alvéolos y los vasos.

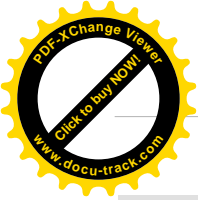
## Qué significatener déficit de antitripsina $\alpha_1$

### Epidemiología

El déficit de antitripsina  $\alpha_1$  se considera una enfermedad rara (o minoritaria) aunque es una de las enfermedades graves hereditarias más frecuentes en el mundo, casi tanto como la fibrosis quística, Y afecta a uno de cada 2.000-5.000 individuos<sup>4</sup>. La prevalencia más alta de PiZ corresponde a los países del noroeste de Europa y desciende gradualmente hacia el sureste. La distribución de PiS es más frecuente en el sur de Europa, sobre todo en la península ibérica, y desciende gradualmente hacia el noreste. En España, según el estudio de Blanco y col.<sup>5</sup>, las frecuencias medias (por 1000 habitantes) serían 104 para Pi\*S y 17 para Pi\*Z lo que supone alrededor de 12.000 sujetos ZZ y 145.000 SZ. A la vista de estas estimaciones, existe una gran discrepancia entre la prevalencia esperada y los casos diagnosticados que son aproximadamente el 5% de los previstos. Además habitualmente el diagnóstico se realiza tarde, con una media de 7 años de demora desde el primer síntoma hasta el diagnóstico, lo que empeora el pronóstico<sup>6</sup>.

### Manifestaciones clínicas

El déficit de antitripsina  $\alpha_1$  no es en si mismo una enfermedad sino un factor de riesgo para desarrollar enfermedad; es un claro ejemplo de interacción entre factores genéticos y ambientales. No todas las personas con DAAT desarrollan enfermedad. Las más frecuentes son la respiratoria en el adulto, y diversas hepatopatías tanto en niños como en adultos. El riesgo de enfermar varía según el fenotipo (Tabla I). El factor de riesgo mas importante para desarrollar patolo-



Fenotipo	[ ] mg/dl	Riesgo enfisema	Riesgo hepatopatía
MM	103-200	Sin aumento	Sin aumento
MS	100-180	Sin aumento	Sin aumento
SS	70-105	Sin aumento	Sin aumento
MZ	66-120	Posible ligero aumento	Ligero aumento
SZ	45-80	Ligero aumento (20-50%)	Ligero aumento
ZZ	10-40	Alto riesgo (80-100%)	Alto riesgo
Null	0	Alto riesgo	No aumento

Tabla I. Riesgo de enfermedad según fenotipo

gía respiratoria, fundamentalmente enfisema de comienzo precoz, es el consumo de tabaco; también la exposición a contaminantes ambientales. Se desconoce el porcentaje de individuos PI\*ZZ que desarrollarán EPOC, así como la historia natural de la enfermedad. La enfermedad más frecuente en los déficits graves es el enfisema pulmonar que aparece a edad temprana, es de tipo panacinar y afecta fundamentalmente a las bases pulmonares. La presentación clínica es muy variable, la forma más común es un paciente joven con disnea y enfisema en la radiografía. El inicio de los síntomas rara vez es anterior a los 25 años, y es más precoz si coexisten algunos factores como tabaquismo, hiperreactividad bronquial o infecciones respiratorias de repetición. En pacientes fumadores los síntomas se inician alrededor de los 35 - 40 años, unos 10 años antes que en no fumadores<sup>7</sup>. Los síntomas son los mismos de la EPOC de cualquier causa, con disnea en el 80-90% de los pacientes, sibilantes en el 65-75% y tos en el 40%. Otras enfermedades respiratorias como asma y bronquiectasias se han documentado en el 35% y 25% de los pacientes respectivamente<sup>3,8</sup>.

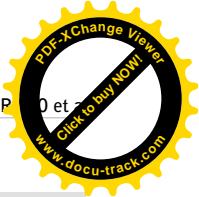
**Hepatopatía:** puede aparecer a edad temprana y la gravedad es variable. Se produce por la acumulación de polímeros proteicos en el hígado al no poder ser excretados. De los individuos ZZ, el 70% puede tener alteración de las pruebas de función hepática en el periodo neonatal pero solo el 10% desarrolla colestasis clínicamente evidente y el 2,5% cirrosis hepática antes de llegar a la edad adulta. Se estima que de todos los trasplantes hepáticos realizados en pacientes pediátricos el 14 al 16% se requieren por un fallo hepático cuya

causa es el DAAT<sup>9</sup>. En adultos el riesgo depende del sexo y de la edad siendo mayor en varones ZZ por encima de 50 años, quienes tienen mayor riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular independientemente de su historia de infección por virus de la hepatitis B o C<sup>10</sup>. Otras patologías menos frecuentes son la vasculitis C-ANCA positiva y la panculitis necrosante (en 1/1000 pacientes con DAAT) que cursa con la aparición de nódulos subcutáneos eritematosos y dolorosos. Recientemente el déficit se ha relacionado con la fibromialgia, y se ha observado mejoría en algunos de estos pacientes con tratamiento aumentativo<sup>11,12</sup>.

1. EPOC.
2. Adultos con bronquiectasias.
3. Asma del adulto.
4. Familiares consanguíneos de pacientes con DAAT.
5. Clínica de tos y disnea en muchos miembros de una familia.
6. Hepatopatía de causa desconocida.
7. Disminución del pico  $\alpha_1$  del proteinograma.
8. Panculitis o vasculitis multiorgánica de causa desconocida.

Adaptada con permiso, Vidal y col<sup>7</sup>

Tabla II. Pacientes candidatos para la determinación de AAT.



## Cómo se diagnostica

### Sospecha e indicaciones para realizar la determinación:

El DAAT se puede sospechar ante diferentes cuadros clínicos. Dentro de la patología respiratoria, en todo paciente con EPOC fumador o no, se debe realizar la determinación de AAT al menos una vez en la vida; también en pacientes con asma de difícil control o con bronquiectasias. Se ha de solicitar así mismo en el estudio de toda hepatopatía tanto en el niño como en el adulto y en las vasculitis y paniculitis de causa desconocida.

Las distintas Sociedades Científicas Neumológicas (ATS, ERS, SEPAR) han publicado recomendaciones para tratar de reducir el infradiagnóstico de esta enfermedad. La tabla II recoge las situaciones en las que está indicada la determinación de niveles de AAT. Algunos individuos pueden estar asintomáticos y ser diagnosticados al realizar el estudio familiar de pacientes con DAAT (caso índice). Se debe determinar niveles de AAT en familiares consanguíneos de pacientes homocigotos ZZ, heterocigotos SZ y MZ o con variantes alélicas raras. Los estudios de población para determinar la prevalencia del déficit, sólo deben realizarse auspiciados por registros o sociedades científicas y después de haber informado a los participantes. Son importantes las diferencias, tanto en las manifestaciones clínicas como en el pronóstico, entre los pacientes diagnosticados por sospecha clínica (caso índice) o en estudios de criba familiar o poblacional dentro de estudios epidemiológicos (caso no índice).

### Diagnóstico de DAAT

El diagnóstico del DAAT se realiza mediante la determinación en sangre de nivel de AAT y del fenotipo correspondiente. La determinación del fenotipo es el método para confirmar el DAAT, y se debe de realizar siempre que existan valores bajos o en el límite inferior del margen de referencia; el genotipo se determinará únicamente en casos de discordancia entre los valores de AAT y el fenotipo y para identificar las variantes alélicas poco frecuentes.

#### • Determinación sérica de AAT:

Es la base del diagnóstico de la enfermedad. La concentración de AAT en suero de personas adultas sanas es de 90-220 mg/l, y algo inferior en la infancia. La AAT es un factor

#### FENOTIPO:

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

#### GENOTIPO:

- Discordancia entre valores bajos de AAT y fenotipos teóricamente no deficitarios.

Adaptada con permiso, Vidal y col<sup>7</sup>

Tabla III. Candidatos a determinar fenotipo y genotipo.

reactante de fase aguda por lo que se eleva en procesos inflamatorios, infecciosos, en el embarazo y con la toma de anticonceptivos orales, lo que hay que tener en cuenta a la hora de valorar los resultados de una determinación aislada, ya que déficits moderados pueden aparecer como resultados normales si se hacen en estas situaciones, por lo que es aconsejable realizar la determinación en situación clínica estable y sin la toma de anticonceptivos.

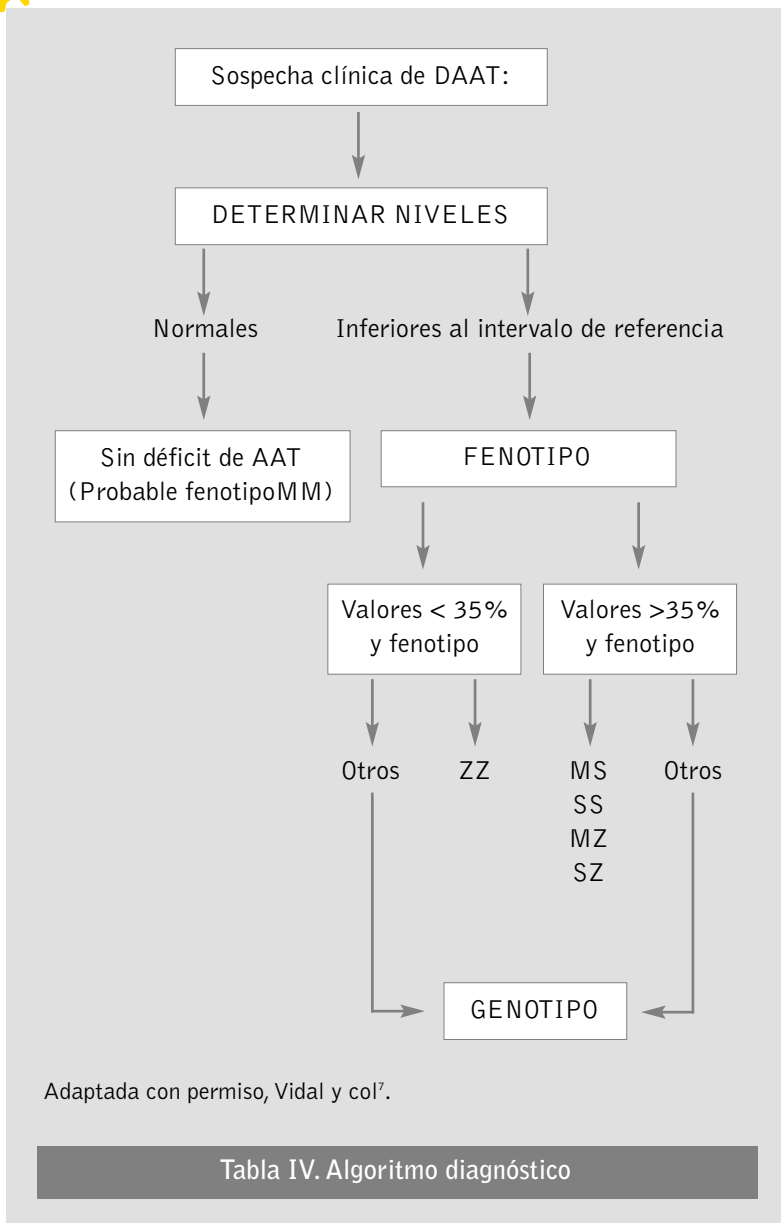
#### • Determinación del Fenotipo:

El método más utilizado para determinar estas variantes proteicas es el isoelectroenfoque (IEF), basado en la distinta velocidad de migración de las proteínas en función de su punto isoeléctrico. Es importante que las condiciones de extracción y mantenimiento de la muestra sean adecuadas porque estas proteínas pueden degradarse, especialmente en el fenotipo PiZZ en el que los antígenos son muy lábiles<sup>7</sup>.

#### • Determinación del Genotipo:

El análisis molecular del gen de la AAT o genotipo es el procedimiento diagnóstico en las variantes poco frecuentes o para la caracterización de nuevas variantes no descritas previamente, así como para las variantes nulas o cuando existe discordancia entre los valores de AAT y el fenotipo. (Tabla III).

Ante la sospecha clínica de enfermedad por DAAT se realizará en primer lugar la determinación cuantitativa en sangre. Los valores entre límites normales descartan la enfermedad



y si están por debajo del 35% del margen normal es muy probable que se trate de un fenotipo homocigoto PiZZ. (Tabla IV).

• **Criba de DAAT en muestras de sangre seca en papel:**

Este tipo de muestras es muy útil para el cribado y diagnóstico de enfermedades genéticas<sup>13</sup>. La técnica es mínimamente invasiva, se realiza mediante la punción en el dedo; las gotas de sangre capilar se aplican sobre el papel y se remiten al centro de referencia. Habitualmente se determina la concentración de AAT por nefelometría y los genotipos deficitarios más frecuentes (Z y S) mediante PCR. Los casos diagnosticados por esta técnica deben confirmarse con la determinación de valores de AAT y fenotipo en muestra de suero.

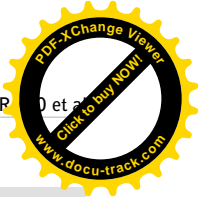
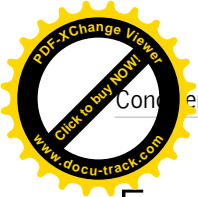
**Diagnóstico de patología asociada a DAAT**

La patología más frecuente asociada a DAAT es la respiratoria y en concreto la EPOC. Las pruebas complementarias a realizar no difieren de las habituales en otros pacientes con EPOC aunque tienen algunas características diferentes:

• **Técnicas Radiológicas:** En la TAC de tórax se objetiva un enfisema panlobulillar difuso de predominio basal (fig.1); un 25% de los pacientes presenta bronquiectasias. La medida de la densidad pulmonar se ha utilizado como factor pronóstico y para valorar la respuesta al tratamiento aumentativo<sup>14,15</sup>.

• **Función pulmonar:** La mayoría de los pacientes presentan un patrón obstructivo en la espirometría, con un descenso de FEV<sub>1</sub> mayor del esperado para su grado de tabaquismo, aumento del volumen residual, hiperinsuflación y disminución de la capacidad de difusión. En un alto porcentaje de pacientes la prueba broncodilatadora es positiva. De los estudios de cohortes realizados se sabe que la función pulmonar es normal hasta alcanzar la edad adulta y después el deterioro funcional es variable dependiendo del grado de tabaquismo. Existe una relación directa entre consumo de tabaco, función pulmonar y supervivencia. También se ha asociado la exposición a otros tóxicos ambientales y laborales con la pérdida de función pulmonar<sup>16</sup>.

Algunos pacientes con DAAT homocigotos ZZ desarrollan un síndrome de hepatitis neonatal con colestasis que debe ser distinguido de otras causas de enfermedad hepática neonatal. En la mayoría de los casos se corrige, con normalización de la función hepática normal en la edad adulta. El DAAT es una de las causas más frecuentes de cirrosis hepática en el adulto. Su estudio incluye, como en toda hepatopatía, análisis bioquímicos de rutina, ecografía y eventualmente TAC de abdomen y biopsia hepática. Tanto la paniculitis como la vasculitis requieren biopsia cutánea para su caracterización; en el caso de la vasculitis los hallazgos son compatibles con vasculitis leucocitoclástica.



## En qué consiste el tratamiento

El tratamiento de la EPOC en pacientes con DAAT incluye las medidas generales y farmacológicas establecidas para esta enfermedad en las guías actuales, como GOLD o SEPAR-ALAT, especial énfasis en la deshabituación tabáquica y tratamiento agresivo de las exacerbaciones; sin olvidar la vacunación antigripal y antineumocócica, programas de rehabilitación, oxigenoterapia y trasplante pulmonar cuando esté indicado. Un grupo de estos pacientes se puede beneficiar del tratamiento aumentativo con AAT.

Algunas particularidades del tratamiento de la EPOC en estos pacientes son:

- **Deshabituación tabáquica:** el deterioro de la función pulmonar y por tanto el pronóstico están estrechamente relacionados con el consumo de tabaco y la abstinencia es un requisito indispensable para iniciar tratamiento aumentativo. Se debe insistir en el abandono del consumo de tabaco ofreciendo tratamiento para la deshabituación.
- **Corticoides inhalados:** aunque el patrón de enfermedad es distinto del de la EPOC, en estos pacientes el componente inflamatorio es importante, lo que hace pensar que puedan beneficiarse más del uso de corticoides inhalados<sup>18</sup>.
- **Infección:** se debe realizar un tratamiento precoz de las agudizaciones con antibiótico, si hay infección bacteriana, y posiblemente de corticoides sistémicos.
- **Cirugía de reducción de volumen:** los pacientes con enfisema por DAAT no parecen beneficiarse de este tipo de cirugía, más indicada en enfisema heterogéneo. Se considera más como un tratamiento provisional en espera de trasplante que como un tratamiento definitivo<sup>18</sup>.
- **Trasplante Pulmonar:** Las indicaciones son las mismas que para el resto de pacientes con EPOC sin déficit; la evolución postrasplante es similar, pero estos pacientes obtienen mayor beneficio al ser más jóvenes<sup>19</sup>.

### Tratamiento aumentativo

La AAT es una proteína purificada procedente del plasma humano de donante que se administra en infusión endovenosa; está disponible y aprobada por la FDA para tratamiento. La

1. Mayores de 18 años.
2. Déficit de AAT demostrado por concentraciones séricas inferiores al 35%.
3. Fenotipo deficiente PiZZ o variantes deficitarias raras.
4. No fumadores al menos los últimos 6 meses.
5. Enfisema pulmonar demostrado por clínica y FEV1/FVC < 0,70 y FEV1 < 80%.
6. En caso no índice, demostrar pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año en los casos con FEV1 del 70-80%.
7. Descartar déficit de Ig A.
8. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en el hospital de día.

Adaptada con permiso, Vidal y col<sup>7</sup>.

Tabla V. Indicaciones del tratamiento sustitutivo.

actividad enzimática de la AAT administrada se mantiene en sangre y en el lavado broncoalveolar, y la actividad pulmonar se correlaciona con la concentración en sangre.

### Indicaciones

El tratamiento está indicado en los pacientes con déficit grave, fenotipo ZZ o variantes raras, y en el enfisema con afectación funcional respiratoria o pérdida acelerada de función pulmonar. En los casos no índice, diagnosticados en estudios familiares, hay que demostrar una pérdida acelerada de la función pulmonar al menos durante un año. Los criterios de tratamiento se recogen en la tabla V, y deben cumplirse todos. El tratamiento no está indicado en individuos heterocigotos PiMZ o PiSZ o con hepatopatía, ni tras el trasplante pulmonar en pacientes con enfisema por DAAT. Hay que descartar que exista un déficit de IgA, ya que estos pacientes pueden tener anticuerpos circulantes anti-IgA y los hemoderivados pueden contener trazas de esta Ig. Aunque la indicación no está recogida en las guías, el tratamiento se ha utilizado en casos aislados de pacientes con paniculitis, vasculitis, fibromialgia o asma asociados a DAAT, y se ha observado mejoría clínica<sup>20-22</sup>.

## Eficacia

En el momento actual hay múltiples estudios que sugieren la eficacia del tratamiento sustitutivo, si bien no existen pruebas científicas que lo avalen. Los datos se han obtenido de los registros americano, alemán y danés, comparando pacientes tratados y no tratados. Los estudios muestran beneficios con la administración de AAT:

- Reducción de la gravedad y número de agudizaciones; lo que se ha relacionado con disminución de la inflamación y restablecimiento del desequilibrio proteasa-antiproteasa<sup>23</sup>.
- Disminución de la pérdida de densidad pulmonar, en estudios realizados con TAC<sup>24</sup>.
- Enlentecimiento de la caída de la función pulmonar en pacientes con FEV1 entre 30-60%, con una reducción significativa de la mortalidad en pacientes tratados<sup>25</sup>.

## Seguridad y tolerabilidad

El tratamiento con AAT endovenoso se considera muy seguro y con escasos efectos adversos. Según datos del registro NHLBI, el 85% de los pacientes no presentaron ningún efecto adverso, siendo la tasa media de 0,02 por paciente y mes. De estos sólo el 9% se consideró grave y el 1,7% requirió ingreso o atención en urgencias; las tasas de abandono por mala tolerancia son del 1,1%. Los efectos adversos más frecuentes fueron: cefalea (47%), vértigo (17%), náusea (9%) y disnea (9%). No se ha descrito ningún caso de transmisión de hepatitis A, B, C o delta, de VIH, ni encefalitis esponjiforme por priones a lo largo del tratamiento<sup>26</sup>.

## Pautas de administración

La dosis recomendada en la ficha técnica es 60 mg/ Kg de peso por semana, aunque se están utilizando dosis más espaciadas, como 120 mg / Kg/ cada 14 días o 180 mg/Kg cada 21 días, sin haberse demostrado menor eficacia<sup>27</sup>. El registro español recomendó la pauta cada 3 semanas y es la que se utiliza de forma habitual. La dosis no se calcula en función del nivel de AAT en sangre, sino por

el peso del paciente. Por tanto no es necesario repetir periódicamente la medición de estos valores ya que están determinados por el fenotipo y éste no se modifica. Tampoco se recomienda la determinación rutinaria de las Cmin; en casos concretos en los que se requiera ajuste de dosis se deben realizar las determinaciones e interpretación en un centro de referencia.

Actualmente disponemos en España de 2 productos comercializados: Prolastina (Laboratoios Talecris Biotherapeutics) y Trysone (Laboratorios Grifols); que son equivalentes en cuanto a eficacia. Los preparados se suministran como polvo liofilizado, que debe reconstituirse en condiciones estériles inmediatamente antes de la infusión, ya que la media-vida del producto reconstituido es corta (3-4 horas). El tratamiento se debe administrar en centros hospitalarios.

## Otros tratamientos

- **Terapia Inhalada con AAT:** Otra forma de tratamiento específico con AAT es la administración de esta proteína directamente en el pulmón, que está aún en fase de investigación. La AAT se ha sintetizado con éxito al menos con dos técnicas de recombinación transgénica. Con las modernas técnicas de inhalación se ha obtenido buen depósito periférico; presentan evidentes ventajas teóricas y prácticas sobre la administración intravenosa: menor costo y la proteína puede

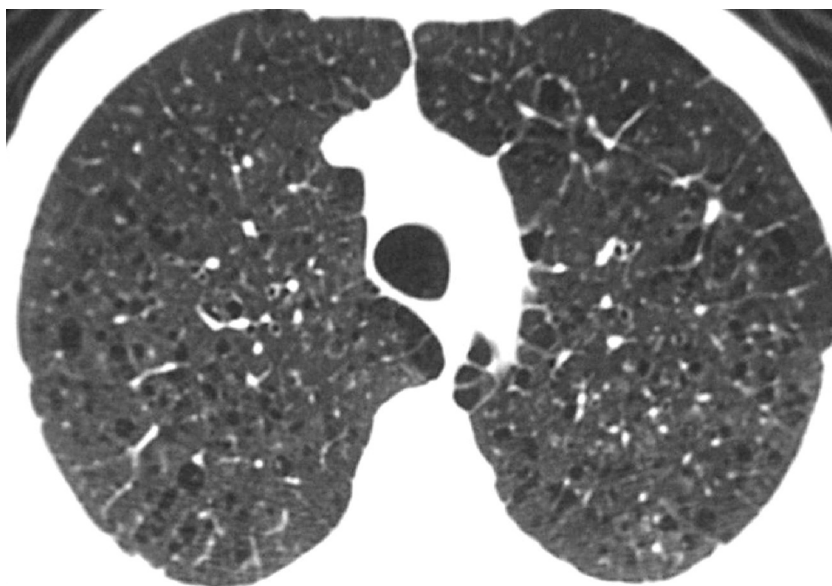


Figura 1. Enfisema panacinar por deficit de antitripsina  $\alpha_1$

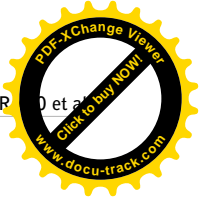


Figura 2. Web del registro español de pacientes con déficit de antitripsina  $\alpha_1$

alcanzar mayores concentraciones en el lugar concreto de la afección. Todavía no se ha demostrado que este tratamiento pueda preservar el parénquima pulmonar; en estudios piloto de pacientes con DAAT se ha visto buen depósito periférico de la proteína recombinante y un posible efecto antiinflamatorio. Por desgracia, en la AAT esta forma de administración se ha acompañado del desarrollo de anticuerpos, correlacionándose su presencia con la aparición de efectos secundarios<sup>28, 29</sup>. Además, en casos de obstrucción bronquial grave el depósito periférico de partículas puede ser menor.

- **Terapia con retinoides:** No es un tratamiento específico del enfisema por DAAT, tampoco es un tratamiento preventivo sino que el objetivo es reparar el enfisema. Se han realizado estudios en modelos animales con enfisema causado por elastasas y ha sido eficaz. En un estudio en humanos con DAAT y enfisema los resultados sugieren un potencial efecto farmacológico, aunque el aumento de la densidad pulmonar en la

TC no alcanzó significación estadística; se necesitan estudios más amplios que avalen estos resultados<sup>30</sup>.

- **Terapia génica y terapia genética reparadora:** Se basan en la posibilidad de reparar el gen anómalo; en modelos con ratones es posible transferir genes a las células hepáticas mediante inyección endovenosa. La AAT se sintetiza por el hígado que la libera a sangre; los niveles aumentan rápido pero disminuyen posteriormente. Se han usado también vectores virales para mantener la producción a largo plazo. Estas estrategias no han sido eficaces en estudios en humanos.

## Registros de pacientes: qué son y para qué sirven

En 1997 la OMS recomendó la creación de registros nacionales e internacionales de pacientes con déficit de antitripsi-



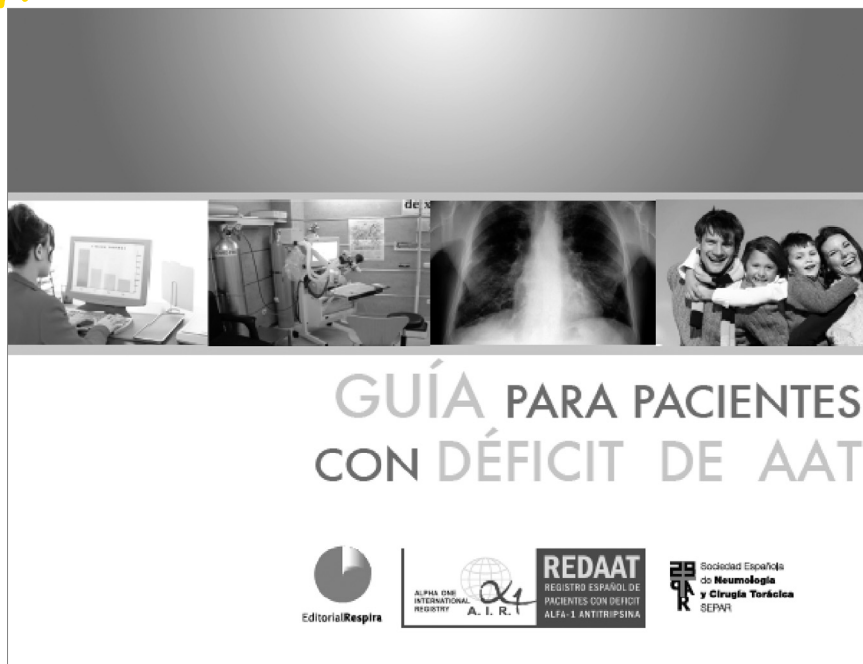


Figura 3. Guía para pacientes

na  $\alpha_1$  con el fin de reunir suficiente número de casos para realizar estudios clínicos sobre la eficacia de nuevos tratamientos. Siguiendo estas recomendaciones ese mismo año se creó el Alpha One International Registry (AIR) incluyendo países europeos y de otros continentes que han ido aumentando hasta incluir, en 2005, 21 países de 4 continentes<sup>31</sup>. Otros dos grandes registros de pacientes con DAAT provienen de Estados Unidos. El registro de la National Heart and Lung and Blood Institute (NHLBI) incluyó 1129 pacientes con el objetivo de estudiar la historia natural durante 5 años<sup>32</sup>. El Alpha One Foundation Research Network Registry (AOF-FNR) incluye pacientes que se autorregistran para participar en estudios y ensayos clínicos<sup>33</sup>. A pesar de las diferencias entre los registros las características de los pacientes incluidos son similares y es una constante el retraso en el diagnóstico y el escaso número de pacientes incluidos comparados con la población de referencia<sup>34</sup>.

El registro español del DAAT (REDAAT) se fundó en 1993 y sus **objetivos**, con pequeñas modificaciones, se mantienen en la actualidad<sup>35</sup>:

1. Conocer las características y la frecuencia del DAAT en España
2. Recoger y analizar datos sobre la evolución de los pacientes registrados para comprender en profundidad la

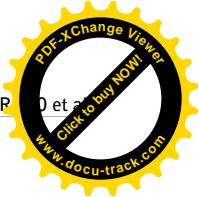
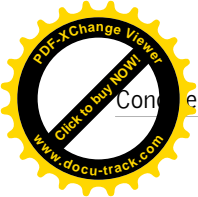
historia natural de esta enfermedad

3. Establecer normativas adaptadas a nuestro país sobre el tratamiento y seguimiento de pacientes con DAAT
4. Ofrecer información a los médicos que tratan a estos pacientes en toda España.
5. Incrementar el conocimiento y el interés por esta enfermedad y disminuir su infradiagnóstico
6. Ofrecer soporte técnico para la determinación del fenotipo Pi y si es necesario del genotipo en los individuos con sospecha de DAAT
7. Ofrecer el soporte experto en el desarrollo de proyectos de investigación en AAT y actuar como contacto entre los diferentes profesionales, sociedades y asociaciones vinculadas con el déficit de

AAT.

El REDAAT se creó dentro del área de trabajo de Insuficiencia respiratoria y trastornos respiratorios del sueño (IRTRS) de la SEPAR; en la actualidad es un grupo de trabajo del área de EPOC. Se pueden distinguir dos periodos en la historia del registro: hasta 1999 la información se recogía en papel y se enviaba a los coordinadores quienes se encargaban de actualizarla; a partir de 1999 fecha en que el registro español se incorporó al internacional (AIR) se modificó el formulario de inclusión para adaptarlo al de AIR y se creó una aplicación web (disponible desde 2001) donde cada profesional registrado, con sus claves personales, puede incluir pacientes y actualizar la información periódicamente. Este cambio conllevó la pérdida de datos, por no actualización, de 171 pacientes de los 291 incluidos hasta 1999 y el registro de nuevos casos. El análisis comparativo de los datos de los pacientes registrados en ambos periodos (hasta 2005) no encontró diferencias significativas salvo que el porcentaje con fenotipo SZ fue mayor en el 2º periodo en el que se detectó un menor deterioro de la función pulmonar (medida por FEV<sub>1</sub>).

“El paciente tipo registrado es un varón de edad media, fumador, con disnea de esfuerzo y EPOC, con un FEV<sub>1</sub> en torno a 1.5 l y fenotipo ZZ.”<sup>36</sup>”



Los pacientes incluidos en el registro son aquellos con déficit grave (concentración de AAT en suero < de 35% de lo normal) y fenotipo ZZ, SZ, null u otras variantes deficitarias poco frecuentes, dos de ellas descritas en España (Mvall d'hebrón e Ybarcelona)<sup>37,38</sup>. Toda la información sobre las actividades del registro español (REDAAT), los componentes del Comité Asesor, bibliografía relevante, pautas de diagnóstico y tratamiento se encuentra en la web [www.redaat.es](http://www.redaat.es) (figura 2); puede accederse también a través de la página de la SEPAR [www.separ.es](http://www.separ.es). En 2010 se ha elaborado la guía de pacientes con DAAT (Editorial Respira) que se puede descargar de la web (figura 3). En la actualidad (febrero de 2011) se encuentran registrados 412 pacientes, 61% son varones, la media de edad es 56.16 años (DS: 14.49) y del FEV1: 0.89 litros (DS: 1.25); 20% reciben tratamiento aumentativo, 3% han sido trasplantados de pulmón y se ha registrado el éxito en 8%.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Janciauskiene S, Stivens T, Blanco I. New insights into the protective effects of alpha 1 antitrypsin in chronic obstructive pulmonary disease. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2007; 3: 147-58
2. Yang P, Bamlet WR, Sun Z, Ebbert JO, Aubry MC, Krowka MJ. Alpha1-antitrypsin and neutrophil elastase imbalance and lung cancer risk. *Chest*. 2005 Jul;128:445-52
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-antitrypsin deficiency. *Am J Resp Clin Care Med* 2003; 168: 818-900
4. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005; 365(9478): 2225-36.
5. Blanco I, Fernández-Bustillo E, de Serres Frederick J., Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PI\*S y PI\*Z): prevalencia estimada y número de sujetos calculados para cada fenotipo. *Med Clin (Barc)* 2004;123:761-5
6. Stoller JK, Smith P, Yang P, Spray J. Physical and social impact of alpha 1-antitrypsin deficiency: results of a Surrey. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1994; 61:461-7.
7. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miratvilles M y Comité del registro Nacional de pacientes con Déficit de alfa-1-antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del Déficit de Alfa-1- antitripsina. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 645-59.
8. Dawson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic and health status characteristics in alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest*. 2002; 122: 1247-55.
9. Adrian-Casavilla F, et al. Liver transplantation for neonatal hepatitis as compared to the other two leading indications for liver transplantation in children. *J Hepatol*. 1994; 21:1035-9.
10. Topic A, Alempijevic T, Milutinovic AS, Kovacevic N. Alpha-1-Antitrypsin phenotypes in adult liver disease patients. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2009; 114: 228-234.
11. Blanco I, Canto H., de Serres F.J., Bustillo E.F., Rodríguez M.C. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy efficiently controls fibromyalgia symptoms in two PI ZZ alpha-1-antitrypsin deficiency patients. *J Rheumatol* 2004; 31:2082-5.
12. Blanco I, Astudillo A, Domínguez F, Janciauskiene S, Cárcaba V, Gallo C, et al. Intravenous Infusions of Purified Alpha 1-Antitrypsin Effectively Controls Symptoms and Reverts Muscle Biopsy Changes in an MZ-Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Fibromyalgia Syndrome Patient. *J Musculoske Pain*. 2010; 18:167-72.
13. Costa X, Jardí R, Rodríguez F et al. Simple method for a1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J* 2000; 15: 1111-5.
14. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2006; 61:485-490
15. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA: Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009, 33:1345-1353.
16. Wood AM, Harrison RM, Semple S et al. Outdoor air pollution is associated with disease severity in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009, 34; 346-53.
17. Corda L, Bertella E, La Piana GE, Boni E, Redolfi S, Tantucci C. Inhaled corticosteroids as additional treatment in alpha-1-antitrypsin-deficiency-related COPD. *Respiration*. 2008;76:61-8.
18. Donahue Jm, Cassivi SD. Lung volume reduction surgery for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema, *Thorac Sur Clin*. 2009;19: 201-8
19. Ferrer J, Rodríguez E, Roman A, et al: Factors Related to postoperative mortality in lung transplantation for emphysema. *Transplant Proc*. 2007; 39:3317-22
20. Blanco I, Canto H, Flóres J, et al. Long-term augmentation therapy with Alpha-1 Antitrypsin in an MZ-AAT severe persistent asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69:178-182.



21. Dowd SK, Rodgers GC, Callen JP. Effective treatment with alpha 1-protease inhibitor of chronic cutaneous vasculitis associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(5 Pt 2):913-6.
22. Chowdhury MM, Williams EJ, Morris JS, et al. Severe panniculitis caused by homozygous ZZ alpha1-antitrypsin deficiency treated successfully with human purified enzyme (Prolastin). *Br J Dermatol.* 2002; 147:1258-61.
23. Lieberman J. Augmentación therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118: 1480-5
24. Stockley RA, Parr DG, Pitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of alpha -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated análisis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 2010; 5:136
25. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:49-59.
26. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha-1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest.* 2003; 123:1425-34.
27. Soy D, de la Roza C, Lara B, et al: Alpha-1 antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax* 2006; 61:1059-64.
28. Griese M, Latzin P, Kappler M, Weckerle K et al. Alpha1- antitrypsin inhalation reduces airway inflammation in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2007; 29: 240-250.
29. Spencer LT, Humphries JE, Brantly ML. Antibody response to aerosolized transgenic human alpha1-a antitrypsin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2030-2031.
30. Stockley R et al: *European Respiratory Journal.* October 2009; 34 (Supplement 53):1633
31. Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P; Alpha One International Registry (AIR) group. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J* 2007; 29: 582-6.
32. The alpha1-antitrypsin deficiency registry study group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49-59
33. Stoller JK, Brantly M, Fleming LE, Formation and current results of a patient-organized registry for alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2000; 118: 843-8
34. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Delay in diagnosis of alpha1 antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest* 2005; 128: 1989-94
35. Vidal R, Miravittles M y Grupo de Estudio del déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Español de Pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 299 -302.
36. 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 COPD* 2007;2: 1-6.
37. Miravittles M, Vilà S, Jordi R, de la Roza C, Rodriguez Frias F, Vidal R. Emphysema due to  $\alpha$ -antitrypsin deficiency: familial study of the YBarcelona variant. *Chest* 2003; 124: 404-6.
38. Jordi F, Rodriguez-Frias F, López-Talavera JC, Miravittles M, Cortina M, Costa X, et al. Characterization of the new alpha-1-antitrypsin-deficient PI M-type allele, PIM (vall d'hebron) (Pro (369)-->Ser). *Hum Hered* 2000; 50: 320-1.

