

Farmacocinética de la alfa-1-antitripsina utilizada en el tratamiento sustitutivo del enfisema congénito grave

Rafael Vidal Pla^a, Núria Padullés Zamora^b, Ferran Sala Piñol^b, Rosendo Jardí Margalef^c, Francisco Rodríguez Frías^c y José Bruno Montoro Ronsano^b

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bServicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^cServicio de Bioquímica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

OBJETIVO: El déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) es una enfermedad genética autosómica codominante, que predispone a enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema. El tratamiento específico consiste en la administración intravenosa sistemática de AAT. La pauta de tratamiento actual recomendada por el Registro Español es de 180 mg/kg cada 21 días. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar el comportamiento farmacocinético de la AAT y estimar el grado de cobertura, definido como el porcentaje de tiempo que la concentración plasmática de AAT se sitúa en valores superiores a 50 mg/dl, valor considerado como protector, de la pauta de tratamiento habitual y otras pautas alternativas.

MATERIAL Y MÉTODOS: El análisis farmacocinético de la AAT se realizó mediante el ajuste de 4 pares de valores concentración/tiempo, de 9 pacientes, a un modelo farmacocinético monocompartimental abierto empleando el paquete informático Win-Nonlin. La estimación del tiempo de cobertura se efectuó mediante la simulación de la evolución de la actividad plasmática de la AAT, en función del tiempo, según el modelo propuesto y los valores de los parámetros obtenidos en el estudio.

RESULTADOS: Los pacientes presentaban las características demográficas siguientes: 5 varones y 4 mujeres, peso medio de 69 kg (intervalo, 59-84 kg) y dosis media de AAT por infusión de 12,06 g (intervalo, 11-15 g). El volumen medio (\pm desviación estándar) de infusión fue de 516,67 \pm 88,17 ml.

La vida media de la AAT fue de 8,7 días, y el volumen de distribución de 127,6 ml/kg. La pauta de tratamiento actual (180 mg/kg cada 21 días) presentó un porcentaje de cobertura del 67% (considerando que 60 mg/dl es el valor protector) o del 76% (para 50 mg/dl), y los porcentajes para la pauta alternativa de 120 mg/kg cada 14 días fueron del 82 y el 100%, respectivamente. Para 60 mg/kg cada 7 días fue del 100% en ambos casos.

CONCLUSIONES: La caracterización del comportamiento farmacocinético de la AAT ha permitido evaluar el tiempo de cobertura de las diversas pautas de tratamiento y establecer como más adecuada la de 120 mg/kg cada 14 días.

Palabras clave: Enfisema. Alfa-1-antitripsina. Farmacocinética. Tiempo de cobertura. Tratamiento sustitutivo.

Pharmacokinetics of α_1 -Antitrypsin Replacement Therapy in Severe Congenital Emphysema

OBJECTIVE: α_1 -antitrypsin (AAT) deficiency is a codominant autosomal genetic disorder that predisposes a patient to chronic obstructive pulmonary disease and emphysema.

Specific treatment is systemic, consisting of intravenous infusion of AAT. The protocol currently recommended by the Spanish Registry is infusion of 180 mg/kg every 21 days. The objective of this study was to assess the pharmacokinetic behavior of AAT and estimate the level of protection, defined as the percentage of time that the AAT plasma concentration was above the assumed protective threshold of 50 mg/dL with the usual protocol and with other alternative ones.

MATERIAL AND METHODS: Plasma concentrations at 4 times were analyzed for 9 patients to profile the pharmacokinetics of AAT. The data were fitted to a single compartment open model with the WinNonlin software package. The duration of protection was estimated by simulating the evolution of AAT plasma activity over time according to the model constructed based on data recorded in the study.

RESULTS: Five men and 4 women (mean weight, 69 kg; range, 59-84 kg) were given a mean AAT dose of 12.06 g (range, 11-15 g). The mean (SD) volume infused was 516.67 (88.17) mL.

The half-life of AAT was 8.7 days and the volume of distribution was 127.6 mL/kg. The currently recommended treatment protocol (180 mg/kg every 21 days) gave a level of protection of 67% (considering 60 mg/dL to be protective threshold) or 76% (for a threshold of 50 mg/dL). Protection values for the alternative protocol of 120 mg/kg every 14 days were 82% and 100%, respectively. For the alternative protocol of 60 mg/kg every 7 days, protection was 100% for both thresholds.

CONCLUSIONS: Profiling the pharmacokinetic behavior of AAT has enabled the coverage time to be assessed for several treatment protocols. The regimen of 120 mg/kg every 14 days had the most appropriate profile.

Key words: Emphysema. α_1 -antitrypsin. Pharmacokinetics. Duration of protection. Replacement therapy.

Trabajo financiado en parte con la beca FUCAP Almirall Prodesfarma, 2004.

Correspondencia: Dr. R. Vidal Pla.
 Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
 Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
 Correo electrónico: ravidal@vhebron.net

Recibido: 20-10-2005; aceptado para su publicación: 8-11-2005.

Introducción

El déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) es una enfermedad autosómica, que puede provocar hepatopatía crónica en la infancia y enfisema panacinar progresivo precoz. Los genes se heredan como 2 alelos codomi-

nantes y la variante deficiente que con más frecuencia causa la enfermedad es la Z^{1,2}. La AAT es un inhibidor de enzimas proteolíticas como la elastasa de los neutrófilos, además de tener propiedades anti y proinflamatorias². Los pacientes homocigotos ZZ presentan una actividad de AAT inferior al 35% del límite inferior del intervalo de normalidad y, por tanto, un desequilibrio en su papel neutralizador de la elastasa, que conduce a la destrucción acelerada de las fibras elásticas pulmonares y a enfisema precoz^{1,2}.

Aunque este mecanismo no es el único responsable en la génesis del enfisema, la administración intravenosa periódica de AAT procedente del plasma de donantes humanos sanos está disponible desde 1987 como tratamiento sustitutivo, por su papel antielastasa¹. Los criterios de eficacia bioquímica y clínica del tratamiento con AAT incluyen: concentraciones de AAT en plasma superiores a 50 mg/dl, valor mínimo protector³ durante todo el intervalo de dosificación, evidencia de que la capacidad funcional de la AAT está preservada una vez administrado el fármaco, por un lado, y de que se enlentece la progresión de enfisema, que disminuye la morbilidad o aumenta la supervivencia, por otro, y finalmente, evidencia de que puede administrarse de forma segura⁴.

La pauta de tratamiento actual recomendada por el Registro Español⁵, entidad para el control de la enfermedad, consiste en la administración de 180 mg/kg cada 21 días, aunque en otros países se han ensayado también pautas de tratamiento cada 7, 14 y 28 días. La limitada disponibilidad comercial del fármaco hasta períodos muy recientes no ha propiciado la realización de estudios de caracterización del perfil farmacocinético, por lo que tampoco se han llevado a cabo estudios de optimización del tratamiento sobre bases farmacocinéticas.

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar el comportamiento farmacocinético de la AAT y estimar el porcentaje de cobertura, porcentaje de tiempo en que la concentración plasmática de AAT es superior a 50 mg/dl, según la pauta de tratamiento actual recomendada (180 mg/kg cada 21 días) y las pautas alternativas de 120 mg/kg cada 14 días y 60 mg/kg cada 7 días.

Material y métodos

Pacientes

Se incluyó en el estudio a 9 pacientes afectados de déficit grave de AAT con fenotipo ZZ, en tratamiento sustitutivo con AAT y en situación estacionaria (más de 6 meses de tratamiento previo), controlados habitualmente por el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Muestras

Se obtuvo un mínimo de 4 muestras de suero para la obtención de los pares de puntos concentración AAT /tiempo, correspondientes a 0,5-1 h tras la administración, y a los 7, 14 y 21 días tras la administración de AAT.

Análisis de la alfa-1-antitripsina

Análisis farmacocinético. El análisis farmacocinético de la AAT se realizó mediante el ajuste de los pares de valores concentración/tiempo a un modelo farmacocinético monocom-

partimental abierto. Los parámetros estimados del modelo fueron: semivida biológica, concentración máxima, volumen de distribución, aclaramiento, área bajo la curva concentración-tiempo normalizada por la dosis y tiempo medio de residencia. Los datos experimentales se ajustaron al modelo farmacocinético mediante un algoritmo iterativo de regresión no lineal, para lo cual se empleó el paquete informático Win-Nonlin versión 1.1.

Estimación del tiempo de cobertura. La estimación del tiempo de cobertura se realizó mediante la simulación de la evolución de la concentración plasmática de AAT en función del tiempo, de acuerdo con el modelo farmacocinético propuesto y los valores de los parámetros obtenidos con los pacientes incluidos en el estudio (Win-Nonlin versión 1.1). El porcentaje de cobertura es el cociente entre el tiempo en que la concentración de AAT permanece por encima de 50 y de 60 mg/dl respecto al tiempo total. La estimación se efectuó para las siguientes pautas preestablecidas: 180 mg/kg cada 21 días, 120 mg/kg cada 14 días y 60 mg/kg cada 7 días.

Aspectos éticos

El presente proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, con fecha 31 de marzo de 2005.

Técnica analítica

Las concentraciones plasmáticas de AAT se establecieron mediante nefelometría cinética con un anticuerpo de conejo anti-AAT humana, en el autoanalizador BN-II (Dade Behring, Marburgo, Alemania).

Resultados

Los 9 pacientes incluidos en el estudio –5 varones y 4 mujeres, con un peso medio de 69 kg (intervalo, 59-84 kg)– recibieron una dosis media de 12,06 g de AAT (intervalo, 11-15 g) en cada infusión. El volumen medio (\pm desviación estándar) de la solución de infusión fue de 516,67 \pm 88,17 ml.

Los valores de los parámetros farmacocinéticos se muestran en la tabla I. La vida media de la AAT fue de 8,7 días; y el volumen de distribución de 127,6 ml/kg. La aplicación de los valores medios obtenidos en el modelo de simulación se muestra gráficamente en la figura 1. Para la pauta de tratamiento actualmente recomendada (180 mg/kg cada 21 días), el porcentaje de cobertura fue del 67% (considerando 60 mg/dl el valor protector) o del 76% (para 50 mg/dl). Para la pauta alternativa de 120 mg/kg cada 14 días se obtuvo un nivel de cobertura del 82% (60 mg/dl) o del 100% (50 mg/dl). La estimación de cobertura para la pauta 60 mg/kg cada 7 días fue del 100%, independientemente del valor protector (50 y 60 mg/dl).

Los datos referentes al comportamiento cinético de la AAT son escasos y en su mayor parte proceden de los estudios iniciales con el primer preparado comercial de AAT plasmático. El valor de la semivida plasmática en estos casos se sitúa en 4,5 días o 120 h, valores sensiblemente inferiores a los descritos en este estudio^{6,7}. No existen datos previos que hagan referencia a valores de volumen de distribución o aclaramiento.

Discusión

El empleo terapéutico de la AAT se autorizó en EE.UU. en 1987 para el tratamiento del déficit de AAT, tras demostrarse que se conseguían unas concentraciones plasmáticas elevadas y un aumento significativo de la actividad antielastasa en suero y lavado broncoalveolar, con buena relación entre ambos⁸. En la actualidad, en nuestro país se dispone de 2 preparados de AAT para administración intravenosa, Prolastin® (QF Bayer) y Trypsone® (I. Grifols), de características y actividad similares. Ambos preparados presentan un buen perfil de seguridad, con muy escasas reacciones adversas, sin que se haya registrado ningún caso de transmisión de virus o priones⁹.

El tratamiento sustitutivo con AAT no está claramente establecido por lo que se refiere a la pauta de dosificación: se han utilizado intervalos de 7, 14, 21 y 28 días. En ausencia de elastasa, la AAT se comporta como una molécula inerte, no contribuye de forma significativa a la osmolaridad plasmática y no sufre filtración glomerular apreciable, por lo que no provoca daño renal. Por este motivo, no hay contraindicación en lo que se refiere a provocar una gran sobrecarga de AAT en las primeras horas tras su administración intravenosa cada 21 o 28 días¹⁰. La primera pauta que se utilizó fue de 60 mg/kg cada 7 días, pero la dificultad de mantener pautas semanales durante un tiempo prolongado aconsejó alargar los intervalos del tratamiento. El Registro Español recomendó en 1999 la pauta 180 mg/kg cada 21 días, que es la pauta que se utiliza en España desde entonces¹¹.

La eficacia clínica de la administración intravenosa de AAT purificada en pacientes con el déficit específico se ha evaluado en diversos estudios¹²⁻¹⁷. Los marcadores de eficacia clínica utilizados incluyeron: cambio del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, difusión de monóxido de carbono, disminución de las infecciones y de la mortalidad y pérdida de densidad pulmonar medida por tomografía axial computarizada.

En términos estrictamente bioquímicos, con la pauta de 60 mg/kg cada 7 días¹⁸ se observó que la concentración de AAT en plasma se mantenía por encima del valor protector durante el 100% del tiempo. En otro estudio⁸ que empleó la misma dosificación se obtuvo una concentración mínima de 80 mg/dl durante todo el intervalo de dosificación. Usando 120 mg/kg cada 14 días en 23 pacientes se concluyó¹⁹ que esta pauta no era sufi-

TABLA I
Valores de los parámetros farmacocinéticos de la alfa-1-antitripsina en la población estudiada

Parámetro	Media	IC del 95%
AUC/D (mg × h/l)	807,6	626,4-988,9
Semivida biológica (h)	208,8	188,6-228,9
Concentración máxima (mg/l)	2.746,6	1.966,9-3.526,4
Aclaramiento (ml/h/kg)	0,420	0,356-0,484
MRT (h)	301,2	272,1-330,3
Volumen de distribución (ml/kg)	127,6	100,9-154,3

AUC/D: área bajo la curva concentración-tiempo normalizada por la dosis; MRT: tiempo medio de residencia; IC: intervalo de confianza.

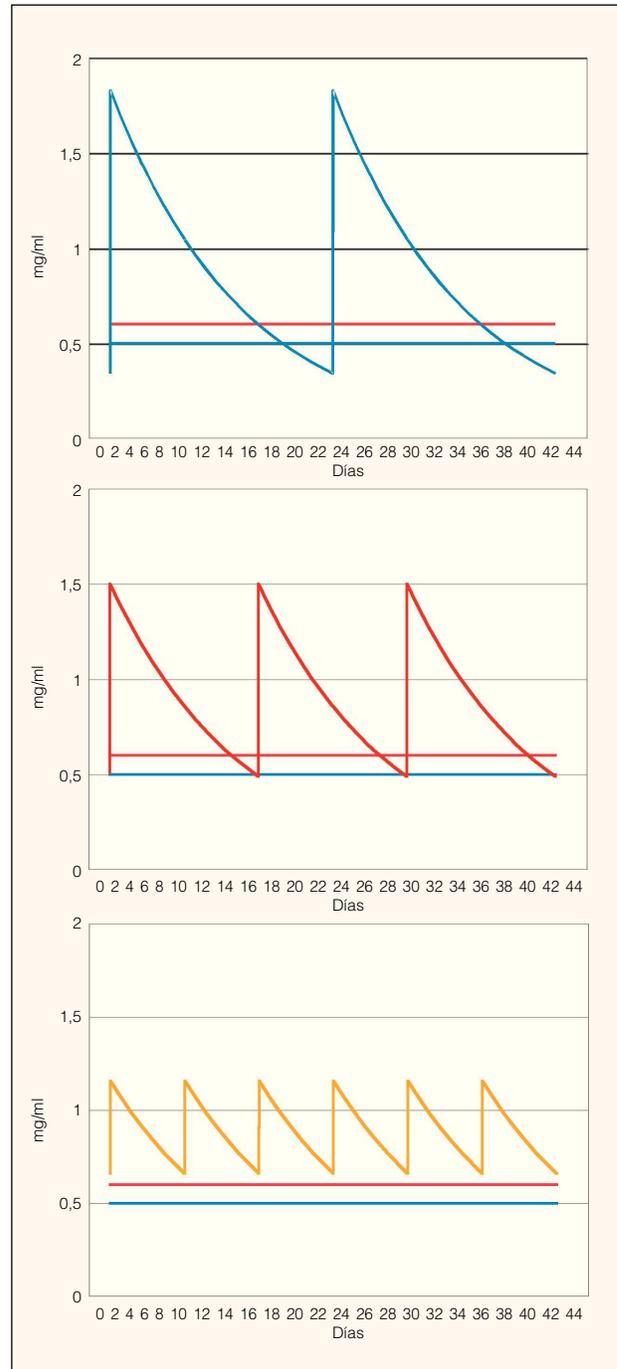


Fig. 1. Simulación de la evaluación de la actividad plasmática de AAT en función del tiempo y del intervalo de dosificación.

ciente para mantener concentraciones plasmáticas de AAT superiores a 70-80 mg/dl, aunque el 100% de los pacientes presentó valores superiores a 50 mg/dl durante todo el intervalo de dosificación. Se han descrito los mismos resultados con 120 mg/kg cada 14 días, mientras que con dosis de 250 mg/kg cada 28 días se observó una cobertura de 25 días respecto a 28 (89%)²⁰. Los datos obtenidos en nuestro estudio coinciden básicamente con los ya descritos: únicamente las pautas de tratamien-

to de 14 días o inferiores garantizan una cobertura del 100% sobre los valores de 50 mg/dl definidos como protectores.

Así pues, de acuerdo con el comportamiento farmacocinético de la AAT, la pauta de tratamiento más adecuada sería la de 120 mg/kg cada 14 días, ya que es la que más se ajusta a mantener un valor de AAT protector durante todo el intervalo, con una menor frecuencia de administración. En casos individuales en que no fuera posible aumentar la frecuencia de administración, hay que tener en cuenta que la actual pauta de 180 mg/kg cada 21 días tiene un tiempo de no cobertura del 24% del intervalo terapéutico. Por otra parte, la reducción del intervalo de dosificación por debajo de los 14 días podría permitir la reducción de la dosis efectiva de AAT a administrar.

Otro elemento de interés en la optimización del tratamiento con AAT es la individualización de éste sobre la base de la respuesta farmacocinética de cada paciente. La adecuación del tratamiento de cada paciente a una pauta individualizada podría permitir obtener, además de un mejor perfil concentración-tiempo plasmático, un empleo de las dosis de AAT más adecuadas en términos económicos.

Agradecimientos

A las Dras. E. Drobnic Martínez y P. Sabín Urquía, por su inestimable colaboración en la realización de este estudio, sin la cual este trabajo no hubiera podido realizarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoller J. Key current clinical issues in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Care*. 2003;48:1216-21.
2. Sandhaus R. Alpha-1-antitrypsin deficiency 6: new and emerging treatments for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004;59:904-9.
3. Anonymous. 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;168:818-900.
4. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha-1-antitrypsin deficiency 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax*. 2004;59:708-12.
5. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Usefulness of a national registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med*. 1998;92:1181-7.
6. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*. 1988;84:13-31.
7. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*. 1987;316:1055-62.
8. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*. 1987;316:1055-62.
9. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brian RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha-1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest*. 2003;123:1425-34.
10. Hubbard RC, Sellers S, Czernski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety on monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *JAMA*. 1988;260:1259-64.
11. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tirón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Estado actual del tratamiento sustitutivo en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Nacional. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:446-54.
12. 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.
13. 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. *Eur Respir J*. 1998;11:428-33.
14. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison D, Ulrik C, et al. A randomized clinical trial of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1468-72.
15. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency. *Chest*. 2000;118:1480-5.
16. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha-1-antitrypsin protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha-1-protease inhibitor. *Chest*. 2001;119:737-44.
17. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha-1-antitrypsin therapy slow the annual decline in FEV₁ in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J*. 1997;10:2260-3.
18. Barker AF, Iwata-Morgan I, Oveson L, Roussel R. Pharmacokinetic study of alpha-1-antitrypsin infusion in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1997;112:607-13.
19. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1494-8.
20. Hubbard RC, Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*. 1988;84:52-62.