



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina

Beatriz Lara

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

RESUMEN

Palabras clave:

Alfa-1-antitripsina
Enfisema
Hepatopatía
Tabaco
Tratamiento sustitutivo

El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) es el primer factor genético relacionado con el desarrollo de enfisema. Esta proteína tiene numerosas variantes, algunas de las cuales tienen relevancia clínica porque su conformación anómala implica que no alcanzan los órganos diana por polimerizar en el hepatocito. La principal variante deficitaria es la PiZ. La acumulación de polímeros Z en el hígado condiciona la aparición de hepatopatía en un pequeño porcentaje de individuos. La falta de AAT en el pulmón favorece el desarrollo de enfisema al no contrarrestarse el efecto proteolítico de las elastasas, que es la principal función biológica de la AAT. En España, el número de casos diagnosticados de déficit grave de AAT es de aproximadamente 400 individuos, lo que representa menos del 10% de los esperados por los estudios epidemiológicos. El principal factor pronóstico en estos pacientes es el volumen espiratorio máximo en el primer segundo, condicionado principalmente por la exposición al tabaco, de manera que los individuos no fumadores tienen una esperanza de vida similar a la población general, mientras que los fumadores tienen una caída de la función pulmonar más acelerada que el resto de afectados por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El tratamiento de la enfermedad pulmonar es el mismo, aunque está indicado el tratamiento sustitutivo con AAT exógena cuando la función pulmonar se deteriora.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

COPD and alpha-1-antitrypsin deficiency

ABSTRACT

Keywords:

Alpha-1-antitrypsin
Emphysema
Liver disease
Tobacco
Replacement therapy

Alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD) is the main genetic factor related to the development of emphysema. This protein has numerous variants, some of which are clinically relevant because their anomalous conformation implies that they fail to reach the target organs as they are polymerized in the hepatocyte. The main abnormal variant is PiZ. In a small percentage of individuals, the accumulation of Z polymers in the liver leads to the development of liver disease. The lack of AATD in the lung favors the development of emphysema, since the proteolytic effect of elastases – the main biological function of AATD – is not counteracted. In Spain, approximately 400 persons are diagnosed with severe AATD deficiency, representing less than 10% of those expected by epidemiological studies. The principal prognostic factor in these patients is forced expiratory volume in one second (FEV₁), which is affected mainly by exposure to tobacco smoke. Thus, life expectancy in nonsmokers is similar to that in the general population while lung function decreases faster in smokers than in other patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The treatment of the lung disease is the same, although exogenous AATD augmentation is indicated when lung function deteriorates.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Laurell y Erikson descubrieron, en 1963, la asociación entre la carencia de alfa-1-antitripsina (AAT) y el enfisema¹, convirtiéndose así en el primer factor genético relacionado con el desarrollo de enfisema, por lo que sirve como modelo para otros defectos detectados posteriormente.

Además, el déficit de AAT (DAAT) es una de las primeras alteraciones genéticas caracterizadas a nivel molecular. No sólo se conocen diversos polimorfismos que modifican la estructura de la proteína, sino que sabemos cómo se comportan estas proteínas alteradas y cómo los cambios conformacionales afectan a su función.

La alfa-1-antitripsina

La AAT es el arquetipo de una superfamilia de proteínas, las serpinas, muy extendidas en diversos organismos (tabla 1). Todas las serpinas comparten una misma estructura, consistente en un tronco formado por un armazón de láminas β y hélices α , que sostiene un bucle de 20 aminoácidos, en el que se sitúa el sitio activo móvil. Hay que señalar que existen dos zonas en el tronco, denominadas *breach* (hendidura o brecha) y *shutter* (postigo), que participan en muchos de los cambios conformacionales (fisiológicos o relacionados con mutaciones) que ocurren en las serpinas y determinan sus diversas formas y funciones².

La AAT es el inhibidor de proteasa más abundante en el organismo humano, con unos valores en plasma entre 120-220 mg/dl en condiciones normales y una vida media de 3 a 5 días. Esta cantidad representa el 40% del total, ya que el restante 60% se encuentra impregnando los tejidos. Para mantener estos valores en sangre, el hígado produce diariamente 34 mg/kg de peso, cantidad que puede multiplicarse por 2 o incluso hasta por 5 veces ante determinados estímulos, como algunos procesos inflamatorios, tumorales o infecciosos. Aunque la mayor proporción de AAT se sintetiza por los hepatocitos, otras células también contribuyen con cantidades mucho menores: células epiteliales alveolares, pancreáticas y colónicas. A diferencia de otras proteínas, como la albúmina, no se degrada en el intestino, por lo que puede detectarse en las heces. Debido a ello, se utiliza en la práctica clínica como marcador de pérdidas entéricas de proteínas en procesos de inflamación intestinal, como la diarrea crónica y la enfermedad celíaca.

Aunque tradicionalmente la investigación se ha centrado en el impacto de la falta de proteína en el pulmón, el déficit de AAT forma parte de un grupo más amplio de enfermedades, las serpinopatías, con manifestaciones clínicas muy diversas, que van desde algunos tipos de demencia hasta enfermedades hematológicas. Todas tienen en común que la acumulación de la proteína anormal en la célula determina un daño que puede acabar con la muerte celular y las manifestaciones clínicas dependen de la pérdida celular: daño tisular por actividad proteolítica incontrolada debido a la pérdida de serpinas funcionantes y por depósito extracelular de las serpinas mutantes. Estos mecanismos se presentan de formas diferentes según el tipo celular afectado, ya sea

Tabla 1
Superfamilia de las serpinas y funciones biológicas

Serpinas	Algunas funciones biológicas relacionadas
<i>Alpha-1 proteinase inhibitor</i> (AAT) = serpina 1	Inflamación
<i>Ovoalbumin intracellular</i> = serpina B	Activación del complemento
<i>Antithrombin</i> = serpina C1	Coagulación-fibrinólisis
<i>Heparin cofactor</i> = serpina D1	Apoptosis
<i>Plasminogen activator inhibitor type 1</i> = serpina E2	Transporte hormonal
<i>C1 inhibitor</i> = serpina G1	Angiogénesis
<i>Heat shock protein 47</i> = serpina H1, H2	Regulación de la presión arterial
<i>Neuroserpin</i> = serpina I1	

en las neuronas o en los hepatocitos, y algunas de ellas, como en el caso de la AAT, tienen además manifestaciones clínicas relacionadas con la falta de función en el órgano diana (tabla 2).

Funciones biológicas de la alfa-1-antitripsina

La AAT es una proteína con función de reactante de fase aguda, además de potentes propiedades antiinflamatorias.

Su acción como inhibidor de la actividad elastasa, principalmente de los neutrófilos, ha dado lugar a la principal hipótesis sobre la fisiopatología del enfisema en el DAAT, el desequilibrio proteasa-antiproteasa³ pero su espectro de acción es más amplio. Se ha relacionado con la inhibición de la matriptasa implicada en algunos aspectos del aclaramiento mucociliar⁴; inhibición de la caspasa-3 relacionada con los mecanismos de apoptosis celular⁵, y también con algunos efectos antiinfecciosos (*Escherichia coli*, *Cryptosporidium parvum*, *Pseudomonas aeruginosa*) e incluso antivirales (inhibición del virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] 1)⁴⁻¹⁰. Se le atribuye además una función antiinflamatoria mediante la regulación de la inflamación mediada por interferón alfa y de la liberación de interleucina 10, no sólo en el pulmón pulmonar, sino en otros órganos como el páncreas¹¹. La AAT forma complejos con múltiples moléculas, como cadenas Ig-kappa en mielomas y calicreína-3 (PSA) en la hipertrofia prostática. En condiciones que favorecen la oxidación, como la exposición al humo de tabaco o en exudados inflamatorios, la AAT pierde actividad. Se calcula que el 5-10% de la AAT detectada en exudados inflamatorios es inactiva por esta razón, y se ve expuesta a la degradación por las metaloproteasas bacterianas más rápidamente que la AAT activa.

Además de las funciones biológicas de la proteína en su conformación normal, los cambios estructurales derivados de los diferentes polimorfismos genéticos, especialmente los que implican la formación de polímeros, añaden algunos efectos biológicos proinflamatorios y quimiotácticos¹². La acumulación de polímeros a nivel intracelular desencadena estrés celular, fundamentalmente del retículo endoplásmico, por agotamiento de los mecanismos de degradación de la proteína anormal, que puede llevar a la muerte celular. Este hecho está claramente demostrado en el hígado^{13,14} y existen algunas líneas de investigación que están trabajando en el impacto de la acumulación de polímeros en otras células productoras, como las células epiteliales alveolares, o en otras zonas, como el intersticio, donde puede tener efecto proinflamatorio, por lo que las proteínas anómalas provocan alteraciones más diversas que exclusivamente la falta de funcionalidad (tabla 3). Además,

Tabla 2
Fisiopatología del déficit de alfa-1-antitripsina

Efecto biológico	Mecanismo fisiopatológico	Patología
Polimerización de proteína anómala	Inducción de Ere	Cirrosis hepática
Bloqueo de la secreción de la AAT mutante	Actividad proteolítica	Enfisema
Depósito extracelular de polímeros	Fenómenos proinflamatorios Quimiotaxis de neutrófilos	

ERE: estrés de retículo endoplásmico.

Tabla 3
Funciones biológicas de los polímeros y correlación fisiopatológica

Función	Efecto biológico	Patología
Polimerización en la célula productora	Apoptosis de hepatocitos	Hepatopatía
	Apoptosis de células epiteliales alveolares	Enfisema*
Distribución tisular	Quimiotaxis de neutrófilos	Enfisema
Actividad antiproteasa reducida	Amplificación del efecto proteolítico	Enfisema

*Hipótesis en estudio.

se estima que la variante Z es 5 veces menos efectiva que la variante M para inhibir la elastasa y diversos factores del ambiente celular relacionados con algunas infecciones y enfermedades de otra etiología que favorecen los fenómenos de oxidación pueden inactivarla.

Polimorfismos genéticos y variantes proteicas con significación clínica

El gen de la AAT se transmite mediante herencia autosómica codominante, de manera que cada alelo recibido de cada progenitor se expresa independientemente al 50%. Se caracteriza por su gran polimorfismo (existen más de 100 variantes). La proteína se codifica mediante el llamado *protease inhibitor locus* (14q32.1), parte de un clúster de genes llamado SERPIN (*serine protease inhibitor*), supergén situado en el cromosoma 14.

El conjunto de variantes se denomina *protease inhibitor* (Pi), siglas que se usan con frecuencia para referirse a ellas (p. ej., PiZ). Cada variante se clasifica según su velocidad de migración electroforética: una letra asociada a su recorrido isoelectroforético (fenotipo) por orden alfabético de ánodo a cátodo, acompañado de una palabra alusiva al origen geográfico de su descubrimiento cuando hay más de una con la misma letra principal (p. ej., Mpalermo, Ybarcelona, Zaugsburg).

La mayoría de las variantes proteicas no tiene significación clínica; las más comunes son la M, presente en el 95% de la población caucásica y que se considera el fenotipo normal y las deficitarias S y Z, que dan lugar a los fenotipos: MM, MS, SS, MZ y ZZ asociados con 100, 80, 60, 58 y 15% de la actividad de AAT. Dentro de las variantes infrecuentes, algunos alelos también implican deficiencia de AAT, como Plovel, Mmalton, Mheerlen, otros son variantes disfuncionales, como en el caso del Pittsburg, y el resto son variantes nulas, es decir, que condicionan una falta total de producción de AAT, por lo que son los causantes de la deficiencia más grave (tabla 4).

Se puede encontrar una revisión muy detallada de las diferentes variantes en OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man®, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine).

Las mutaciones más frecuentes se producen en los exones 3 y 5 del cromosoma 14, y condicionan sustituciones de un único aminoácido que modifica la estructura final de la proteína, especialmente en el sitio activo, y con ello su función en las variantes clínicamente relevantes.

Déficit grave de alfa-1-antitripsina

El DAAT no es por sí mismo una enfermedad, sino una predisposición para desarrollar enfermedades a lo largo de la vida. Existen gra-

dos de evidencia altos sobre la relación entre el DAAT, el enfisema pulmonar y diversas hepatopatías. El nivel de evidencia es moderado respecto a su asociación con vasculitis sistémicas, panculitis necrotizante, asma bronquial, bronquiectasias y fibromialgia¹⁵⁻¹⁷.

Existe una buena correlación entre los valores de AAT en plasma medidos por nefelometría y el fenotipo, de manera que unos valores en sangre por debajo de lo normal sugieren la existencia de algún alelo deficitario (tabla 5)¹⁸.

Se considera déficit grave y es a lo que habitualmente se refiere la literatura científica al hablar de DAAT, a los siguientes fenotipos: SZ, ZZ y Null.

El déficit grave se correlaciona con patología pulmonar. El riesgo de enfisema en los individuos con fenotipo MZ es controvertido y el resto de fenotipos se considera que consiguen valores de AAT protectores frente al desarrollo de patología pulmonar.

Epidemiología

El DAAT se considera una enfermedad infrecuente. Según la Unión Europea, una enfermedad poco frecuente o minoritaria es aquella, generalmente de origen genético, con peligro de muerte o invalidez crónica, que tiene una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes.

En el caso del DAAT, la prevalencia varía en función de la población estudiada. En Europa, la prevalencia de alelos deficientes (PiZ) sigue un gradiente descendente norte-sur y este-oeste, de manera que los países escandinavos son los que presentan un mayor número de casos, mientras que el PiS presenta una distribución inversa con una máxima incidencia en la Península Ibérica (fig. 1). La distribución geográfica en otras áreas depende de los flujos migratorios y de las condiciones de aislamiento de algunas poblaciones, como es el caso de algunas islas, en las que la prevalencia se dispara o se concentran variantes muy infrecuentes^{19,20}.

En España, los estudios existentes sugieren que las frecuencias alélicas de S y Z (expresadas en tanto por mil) serían: 104 para PiS y 17 para PiZ; no hay estudios sobre variantes más infrecuentes. Esto supone que existen en nuestro país, en la actualidad, aproximadamente 7 millones de portadores de un alelo S, algo más de 1 millón de portadores de un alelo Z, cerca de medio millón de homocigotos SS y heterocigotos SZ, y unos 12.000 homocigotos ZZ²¹. Los casos de variantes más infrecuentes recogidos en el Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT son menos de 100 y, fundamentalmente, se trata de individuos con alelos Null (menos de 50), Mmalton y Mpalermo (menos de 10 cada uno) y casos individuales de otras variantes (datos procedentes del REDAAT no publicados).

Diagnóstico

Existe una gran discrepancia entre las estimaciones sobre prevalencia de los diferentes estudios y la realidad de los casos detectados, a pesar de que las normativas de las principales sociedades científicas^{18,22} recogen la recomendación de determinar los valores de AAT en los siguientes casos:

Tabla 4
Selección de algunas variantes alélicas y su correlación clínica

Alelos normales	Enfermedad asociada
M (M1, M2, M3, M4)	Ninguna
Xchristchurch	
Alelos deficientes	
S	Pulmonar
Z	Pulmonar y hepática
Mmalton	Pulmonar y hepática
Siyama	Pulmonar
Mheerlen	Pulmonar
Mprocida	Pulmonar
Ybarcelona	Pulmonar
Mvallehebron	Pulmonar
Alelos nulos	
QO granite falls	Pulmonar
QO isola di procida	Pulmonar
Alelos disfuncionantes	
F	Pulmonar
Pittsburg	Diatésis hemorrágica
Mineral spring	Pulmonar

Tabla 5
Correlación entre el fenotipo y valores de alfa-1-antitripsina (AAT) en sangre

Fenotipo	Concentración plasmática de AAT determinada mediante nefelometría	
	μM	mg/dl
MM	20-39	103-200
MS	19-35	100-180
SS	14-20	70-105
MZ	13-23	66-120
SZ	9-15	45-80
ZZ	2-8	10-40
Null	0	0

Adaptado de Vidal et al¹⁸.



Figura 1. Prevalencia mundial de PiZ. Adaptada con permiso de: Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Pi S and PIZ alpha-1-antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2007;67:184-208.

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

A pesar de que el DAAT es la enfermedad respiratoria hereditaria más frecuente diagnosticada en adultos, y de tener una penetración en la población similar a la fibrosis quística, el número de casos diagnosticados es inferior al 10% de los esperados y representa el 2% de los casos de EPOC.

El retraso en el diagnóstico del DAAT se ha estimado entre 5 y 10 años después del diagnóstico de la EPOC y, en general, supone la intervención de varios profesionales hasta su consecución (más de 3 médicos en general)²³. La importancia del diagnóstico temprano de esta alteración genética se basa en que permite hacer un esfuerzo especial en la deshabituación tabáquica, que es el determinante principal en el pronóstico de la enfermedad, de manera que la esperanza de vida de los individuos con déficit grave que nunca han sido fumadores es similar a la población general, mientras que en fumadores la evolución a enfisema grave es una constante. El conocimiento del diagnóstico en fases tempranas permite además tener en cuenta algunas recomendaciones sobre exposición laboral a neumotóxicos, consejo genético y tratamiento sustitutivo, si es necesario.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de los valores en plasma de AAT, fundamentalmente por nefelometría. La presencia de unos valores mayores de 100 mg/dl excluye la existencia de un déficit grave. Valores inferiores sugieren la presencia de al menos un alelo deficiente, por lo que en estos casos se aconseja completar el estudio mediante la realización del fenotipo que generalmente se rea-

liza mediante isoelectroenfoque. La gran mayoría de los casos quedan aclarados en esta fase. En un número pequeño de casos se detectan discrepancias entre los valores de AAT en plasma y el fenotipo, por lo que es preciso, entonces, completar el estudio mediante la determinación del genotipo, que se lleva a cabo habitualmente mediante PCR. El estudio del genotipo también es necesario en el caso de variantes nulas (fig. 2)²⁴.

Características clínicas y evolución del déficit de alfa-1-antitripsina

La presentación clínica más frecuente de la afectación pulmonar por DAAT consiste en la aparición de disnea de esfuerzo, tos, expectoración y agudizaciones, es decir, las características de la EPOC, aproximadamente 10-15 años antes de lo que habitualmente aparecen en la EPOC no asociada al déficit y con un consumo de tabaco inferior al habitual en la población con EPOC²⁵. Las exploraciones de imagen detectan, como hallazgos más característicos, enfisema panlobular difuso de predominio en bases. Es frecuente, al igual que en la EPOC, la existencia de bronquiectasias²⁶. A nivel funcional, el patrón ventilatorio más habitual es el obstructivo, con descenso del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) y del cociente FEV₁/FVC (capacidad vital forzada) a unos valores más pronunciados de los esperados por el grado de tabaquismo. También son característicos el incremento del volumen residual y el descenso de la difusión, que cada vez está adquiriendo más relevancia como parámetro con implicación pronóstica por su afectación, anterior incluso a la caída del FEV₁ y su correlación con algunos parámetros de pérdida de densidad pulmonar demostrada mediante tomografía computarizada (TC)²⁷. Por los estudios de cohortes realizados hasta la actualidad, sabemos que la función pulmonar es normal hasta alcanzar la edad adulta²⁸ y, posteriormente, la caída anual del FEV₁ es variable y está determinada principalmente por el tabaquismo, y existe una relación directa entre ambos factores y la supervivencia²⁹⁻³¹. La pérdida de función pulmonar es más acelerada que en los individuos con EPOC no deficitaria,

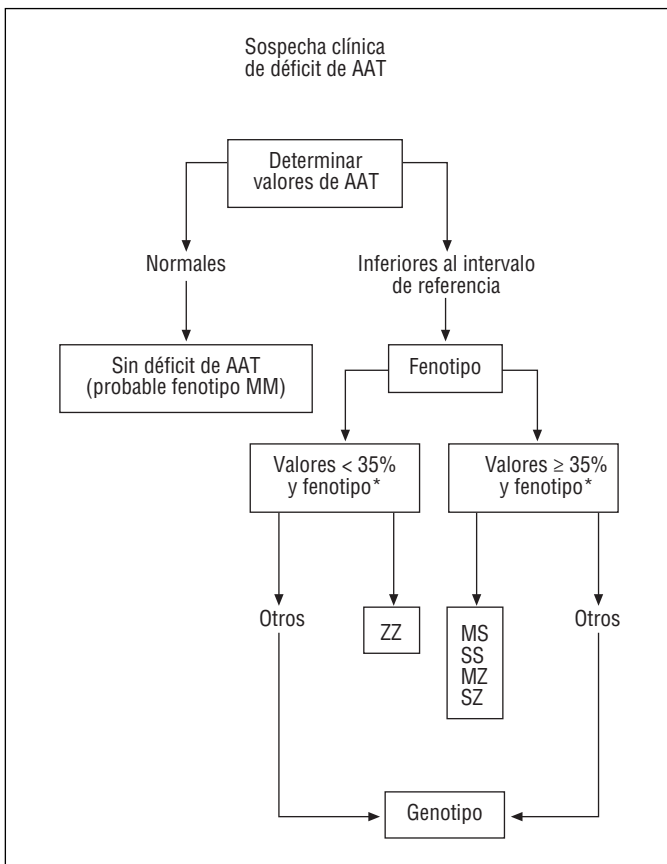


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del déficit de alfa-1-antitripsina. *Porcentaje respecto al límite inferior del intervalo de referencia. Tomada con permiso de Vidal R et al¹⁸.

incluso tras dejar de fumar. Se ha podido confirmar también la relación entre la exposición ambiental-laboral a otros tóxicos respiratorios y la pérdida de función pulmonar en esta población³².

Tratamiento

Los pacientes que presentan EPOC asociada a déficit de AAT deben recibir el mismo tratamiento que el resto de los individuos con EPOC. Es fundamental el abandono del consumo de tabaco y evitar la exposición a otros tóxicos ambientales. Además, pueden beneficiarse del tratamiento sustitutivo con AAT, purificada a partir de suero de donantes.

Diversos estudios avalan los efectos beneficiosos de la administración de AAT exógena en los pacientes con enfisema por DAT, aun-

Tabla 6

Criterios de tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina (AAT) exógena

Criterios de administración de tratamiento sustitutivo
- Mayores de 18 años
- Déficit de AAT demostrado por concentraciones en sangre < 35% de lo normal
- Fenotipo deficiente PIZZ u otras variantes deficitarias
- No fumadores durante al menos los últimos 6 meses
- Función pulmonar alterada demostrada mediante espirometría FEV ₁ /FVC < 70% y FEV ₁ < 80%
- Pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año en los casos con FEV ₁ 70-80%
- El paciente debe estar dispuesto a acudir regularmente el hospital para la administración del producto
- Ausencia de déficit de IgA

AAT: alfa-1-antitripsina; FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; Ig: inmunoglobulina.
Adaptado de Vidal et al¹⁸.

que sin un nivel de evidencia que sea definitivo. En los años ochenta, la aprobación por parte de la Food and Drug Administration se basó en los estudios que demostraron que la administración por vía intravenosa de AAT aumentaba los valores pulmonares de la proteína y que la actividad antielastasa neutrofilica, medida en lavado broncoalveolar, aumentaba en los individuos que recibían el tratamiento³³.

La administración de AAT se ha relacionado con:

1. Disminución del número de agudizaciones y de su gravedad. Este efecto se ha descrito en estudios observacionales ya considerados clásicos, y se ha justificado sobre la base del restablecimiento del equilibrio proteasa-antiproteasa y el control de la inflamación³⁴⁻³⁶.

2. Enlentecimiento de la pérdida de función pulmonar. Este hecho se constató en 2 estudios observacionales que evaluaron la pérdida de FEV₁ en dos poblaciones no aleatorizadas, sino procedentes de 2 países (Alemania y Dinamarca). En Alemania, los pacientes recibieron tratamiento sustitutivo mientras que en Dinamarca no³⁷. El segundo estudio recoge a los individuos procedentes del registro americano³⁸. En ambos, la caída del FEV₁ durante el período de estudio era menor en los sujetos tratados. En el estudio del registro americano esta diferencia se observaba en la franja de FEV₁ entre 31-65% del predicho únicamente, y también se observaba una mortalidad menor entre los pacientes tratados.

3. Disminución de la pérdida de densidad pulmonar. En los últimos años, se ha trabajado en la evaluación de la progresión del enfisema mediante tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR). Con esta prueba de imagen, es posible medir diferentes parámetros de densidad pulmonar, aunque el que se ha demostrado como más útil y sensible es el llamado PD15. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio EXACTLE (EXacerbations and CT scan as Lung Endpoints trial), que muestran que la progresión del enfisema se produce en todo el pulmón y el mayor efecto del tratamiento sustitutivo se observa en las áreas basales pulmonares, clásicamente las más afectadas por el déficit^{39,40}.

Actualmente, existen en España dos productos comercializados con esta indicación: Prolastina® (Talecris Biotherapeutics, distribuido en España por Laboratorios Crucell) y Trypsone® (Laboratorios Grifols). Ambos productos son equivalentes en cuanto a eficacia, y la AAT se presenta en forma de polvo liofilizado que se debe reconstituir inmediatamente antes de su infusión en condiciones de esterilidad, ya que su vida media activa es reducida. La proteína se extrae de plasma de donantes, siguiendo los máximos controles de seguridad de manera que hasta el momento no se ha informado de ningún caso de contaminación de ningún agente infeccioso conocido. Debido a las características mencionadas, se administra en perfusión endovenosa en el hospital. Su tolerancia es muy buena y presenta escasos y leves efectos secundarios (dolor en el punto de punción, cefalea...)⁴¹.

La ficha técnica recoge como posología recomendada 60 mg/kg/semana, aunque se ha extendido la utilización de pautas más espaciadas (en España la más corriente es 180 mg/kg/21 días o 120 mg/kg/14 días), sin que haya evidencia de que sea menos eficaz⁴².

El tratamiento sustitutivo con AAT exógena está indicado en los casos de déficit grave, con afectación funcional respiratoria o constancia de pérdida acelerada de función pulmonar (tabla 6).

La dosis que se debe administrar no se ajusta en función de los valores de AAT en sangre, sino del peso del individuo y no es necesario repetir periódicamente los valores ya que vienen determinados por el fenotipo del paciente que no se modificará.

El tratamiento sustitutivo no está indicado en los déficits intermedios (MZ, MS, etc.), en caso de hepatopatía ni tras el trasplante pulmonar. Aunque las guías no recomiendan su utilización en otras enfermedades relacionadas con el déficit (vasculitis, paniculitis, asma),

existent publicaciones de casos aislados que sugieren una mejoría clínica significativa tras su uso.

Con respecto al trasplante pulmonar y la cirugía de reducción de volumen, las indicaciones de trasplante son las mismas que para los pacientes con EPOC no deficitaria y su evolución postrasplante se asemeja a la de otros pacientes con enfisema^{43,44}.

Algunas publicaciones sugieren que la cirugía de reducción de volumen pulmonar podría tener en estos pacientes menos beneficios que en el resto de individuos con enfisema, quizás por la distribución anatómica de éste, aunque se trata de series pequeñas de casos, por lo que esta opción quirúrgica se reserva para casos muy seleccionados^{45,46}.

Situación del déficit de alfa-1-antitripsina en España

En España, existe un registro de pacientes con déficit de AAT desde 1993 dentro del Área IRTS y posteriormente Área EPOC de la SEPAR (www.redaat.es), que actualmente incluye a casi 400 pacientes con déficit grave. La recogida de datos sobre estos casos permitió, en los primeros años de funcionamiento, tomar conciencia de la importancia de esta afección en nuestro medio y colaborar en la distribución del tratamiento sustitutivo, en un tiempo en el que se produjeron problemas periódicos de suministro del producto. Posteriormente, se han establecido algunas líneas de investigación, tanto locales como internacionales, que se han centrado principalmente en: la validación de sistemas de diagnóstico de fácil acceso^{47,48}, detección de nuevas variantes⁴⁹ y estudio genéticos. Basándonos en los actuales datos del REDAAT, el perfil medio de los casos detectados en España es de un varón, en la edad media de la vida, con una función pulmonar muy alterada, que se manifiesta principalmente por disnea de esfuerzo. La mayoría de los casos detectados son casos índice, aunque se observa una ligera tendencia a detectar individuos con una función pulmonar menos deteriorada. Estos resultados son similares a los de otros registros europeos^{50,51}.

También existe una asociación de pacientes con déficit de AAT (www.alfa1.org), que reúne tanto a adultos con enfisema como a familias de niños con hepatopatía y que colabora con asociaciones similares en el ámbito nacional e internacional.

Bibliografía

- Laurell 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.
- Lomas DA, Mahadeva R. Alpha-1-antitrypsin polymerization and the serpinopathies: pathobiology and prospects for therapy. *J Clin Invest.* 2002;110:1585-90.
- Stockley RA. Biomarkers in COPD: time for a deep breath. *Thorax.* 2007;62:657-60.
- Janciauskiene S, Nita I, Subramaniam D, Li Q, Lanacaster JR, Matalon S. Alpha-1 antitrypsin inhibits the activity of the matriptasa catalytic domain in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;39:631-7.
- Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, Skirball J, Cruz P, Zhen L, et al. Alpha-1-antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol.* 2006;169:1155-66.
- Knapstein S, Ide T, Schmidt MA, Heusipp G. Alpha-1-antitrypsin binds to and interferes with functionally of EspB from atypical and typical enteropathogenic *Escherichia coli* strains. *Infect Immun.* 2004;72:4344-50.
- Forney JR, Yang S, Healey MC. Antagonistic effect of human alpha-1-antitrypsin on excystation of *Cryptosporidium parvum* oocysts. *J Parasitol.* 1997;83:771-4.
- Cantin AM, Woods DE. Aerosolized prolactin suppresses bacterial proliferation in a model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1130-5.
- Poveda E. Discovery of VIRIP- a natural HIV entry inhibitor. *AIDS Rev.* 2007;9:126.
- Congote LF. The C-terminal 26-residue peptide of serpin A1 is an inhibitor of HIV-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343:617-22.
- Janciauskiene S, Nita IM, Stevens T. Alpha-1-antitrypsin: old dog, new tricks. Alpha-1-antitrypsin exerts in vitro anti-inflammatory activity in human monocytes by elevating cAMP. *J Biol Chem.* 2007;282:8573-82.
- Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG, et al. Polymers of Z alpha-1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *Am J Pathol.* 2005;166:377-86.
- Perlmutter DH, Brodsky JL, Balisteri WF, Trapnell BC. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency associated liver disease: a meeting review. *Hepatology.* 2007;45:1313-23.
- Lindblad D, Blomenkamp K, Teckman J. Alpha-1-antitrypsin mutant Z protein content in individual hepatocytes correlates with cell death in a mouse model. *Hepatology.* 2007;46:1228-35.
- Dowd S, Rodgers G, Callen J. Effective treatment with alpha-1 inhibitor of chronic cutaneous vasculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:913-6.
- Smith K, Pittelkow M, Daniel W. Panniculitis associated with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Dermatol.* 1987;123:1655-61.
- Miravittles M, Vila S, Torrella M, Balcells E, Rodríguez-Frías F, De la Roza C. Influence of deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med.* 2002;96:186-92.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles 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.
- Blanco I, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency Pi*S and Pi*Z alleles and the numbers at risk in Europe countries. *Eur Respir J.* 2006;27:77-84.
- Ferrarotti I, Bacchiesi J, Zorzetto C, Tinelli C, Corda L, Balbi B, et al. Prevalence and phenotype of subjects carrying rare variants in the Italian registry for alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Med Genet.* 2005;42:282-7.
- Blanco I, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Daniel D, Rodríguez-Menéndez C. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y número de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med Clin (Barc).* 2004;123:7761-5.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. 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.
- Stoller JK. Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Roger S. Mitchell lecture. *Chest.* 1997;111:1235-8s.
- Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardí R, Rodríguez-Frías F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe AAT deficiency in Europe: a perspective. *Eur Respir J.* 2010. En prensa.
- Lee P, Gildea TR, Stoller JK. Emphysema in non smokers: alpha-1-antitrypsin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med.* 2002;69:928-9.
- Dawson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiological and health status characteristics in alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest.* 2002;122:1247-55.
- Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha-1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1172-8.
- Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M. Lung function in adolescents with AATD. *Acta Paediatr.* 1994;83:1170-3.
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary ATAD type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1922-5.
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe AATD with special reference to non-index cases. *Thorax.* 1994;49:695-8.
- Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never smokers with severe ATAD (PiZ). *Thorax.* 2008;63:1091-5.
- Wood AM, Harrison RM, Semple S, Ayres JG, Stockley RA. Outdoor air pollution is associated with disease severity in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;34:346-53.
- Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Cristal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *JAMA.* 1988;260:1259-64.
- Wencker M, Furchmann 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;119:737-44.
- Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest.* 2000;118:1480-5.
- Stockley R, Bayley D, 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.
- Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha-1 antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary AAT deficiency? WATL alpha-1 study group. *Eur Respir J.* 1997;10:2260-3.
- The alpha-1-antitrypsin deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am J Crit Care Med.* 1998;158:49-59.
- Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E. A randomised study of augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency: exploring the role of CT densitometry. *Respir Res.* 2009;10:75.
- Parr D, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley R. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2009;10:75.
- Tirado-Conde G, Lara B, Miravittles M. Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2008;2:13-21.
- 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;61:1059-64.

43. Ferrer J, Rodríguez E, Román A, Bravo C, Roldan J, Hermosilla E, et al. Factors related to postoperative mortality in lung transplantation for emphysema. *Transplant Proc.* 2007;39:3317-22.
44. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan T, et al. Pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:745-55.
45. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, Theergarten D, Stamatis G. Two years results after lung volume reduction surgery in alpha-1-antitrypsin versus smoker's emphysema. *Eur Respir J.* 1998;12:1028-32.
46. Donahue JM, Cassivi SD. Lung volume reduction surgery for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema. *Thorac Sur Clin.* 2009;19:201-8.
47. De la Roza C, Lara B, Vilà S, Miravittles M. Déficit de alfa-1-antitripsina. Situación en España y desarrollo de un programa de detección de casos. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:290-8.
48. De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Lara B, Vidal R, Jardí R, Miravittles M. Results of a case-detection programme for alpha-1 antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J.* 2005;26:616-22.
49. Miravittles M, Vilà S, Jardí R, De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Vidal R. Emphysema due to alpha-1 antitrypsin deficiency: a familial study of the Ybarcelona variant. *Chest.* 2003;124:404-6.
50. 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 Obst Pulm Dis.* 2007;2:393-8.
51. Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P, and on behalf of the 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.