



Artículo especial

## Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina



Francisco Casas<sup>a</sup>, Ignacio Blanco<sup>b</sup>, María Teresa Martínez<sup>c</sup>, Ana Bustamante<sup>d</sup>, Marc Miravittles<sup>e</sup>, Sergio Cadenas<sup>f</sup>, José M. Hernández<sup>g</sup>, Lourdes Lázaro<sup>h</sup>, Esther Rodríguez<sup>e</sup>, Francisco Rodríguez-Frías<sup>i</sup>, María Torres<sup>j</sup> y Beatriz Lara<sup>k,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>b</sup> Registro Español de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina, Fundación Española de Pulmón, Respira, SEPAR

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital de Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>g</sup> Servicio de Neumología, Hospital General de la Palma, La Palma, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>h</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

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

<sup>j</sup> Servicio de Neumología, Complejo Universitario de Vigo, Pontevedra, España

<sup>k</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 7 de febrero de 2014

Aceptado el 26 de mayo de 2014

On-line el 12 de julio de 2014

#### Palabras clave:

Déficit de alfa-1 antitripsina

Diagnóstico

Tratamiento

Registro de Pacientes con Déficit de Alfa-1

Antitripsina

### R E S U M E N

El déficit hereditario de la alfa-1 antitripsina (AAT) se puede manifestar clínicamente como una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se define por una concentración sérica por debajo del 35% del valor medio esperado, o 50 mg/dL (medida por nefelometría) y está relacionado en más del 95% de los casos, con genotipos Pi\*ZZ, y muy infrecuentemente con otros genotipos resultantes de combinaciones entre alelos Z, S, raros y nullos. Se ha realizado una revisión sistemática cualitativa de 107 artículos, centrados principalmente en la búsqueda activa del déficit de AAT (DAAT) en pacientes con EPOC y en el tratamiento con AAT por vía intravenosa (iv). El comité asesor del Registro Español de pacientes con DAAT, sobre la base de esta revisión, considera que se debe descartar el DAAT, mediante la cuantificación de las concentraciones séricas de AAT, en todos los pacientes con EPOC y cuando sean bajas se debe completar el estudio mediante la determinación del fenotipo y, en ocasiones, del genotipo. El tratamiento de los individuos con EPOC asociado a DAAT grave debe incluir el tratamiento farmacológico y no farmacológico recomendado en las normativas de la EPOC. Existe suficiente evidencia, derivada de grandes estudios observacionales y de ensayos clínicos aleatorizados con placebo, que demuestran que el tratamiento con AAT iv disminuye la mortalidad y reduce la velocidad de progresión del enfisema, por lo que está indicado en casos seleccionados que cumplan los criterios de inclusión establecidos en las normativas internacionales.

La terapia con infusiones iv periódicas de AAT es el único tratamiento específico que existe para frenar la progresión del enfisema asociado al DAAT.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beat1135@gmail.com (B. Lara).

## Indications for Active Case Searches and Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Treatment for Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Chronic Pulmonary Obstructive Disease: An Update

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Alpha-1 antitrypsin deficiency  
Diagnoses  
Treatment  
Spanish Registry of Patients with  
alpha-1 antitrypsin deficiency

The effect of hereditary alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency can manifest clinically in the form of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). AAT deficiency (AATD) is defined as a serum concentration lower than 35% of the expected mean value or 50 mg/dl (determined by nephelometry). It is associated in over 95% of cases with Pi\*ZZ genotypes, and much less frequently with other genotypes resulting from combinations of Z, S, rare and null alleles. A systematic qualitative review was made of 107 articles, focusing mainly on an active search for AATD in COPD patients and intravenous (iv) treatment with AAT. On the basis of this review, the consultant committee of the Spanish Registry of Patients with AATD recommends that all COPD patients be screened for AATD with the determination of AAT serum concentrations, and when these are low, the evaluation must be completed with phenotyping and, on occasions, genotyping. Patients with severe AATD COPD should receive the pharmacological and non-pharmacological treatment recommended in the COPD guidelines. There is enough evidence from large observational studies and randomized placebo-controlled clinical trials to show that the administration of iv AAT reduces mortality and slows the progression of emphysema, hence its indication in selected cases that meet the inclusion criteria stipulated in international guidelines.

The administration of periodic infusions of AAT is the only specific treatment for delaying the progression of emphysema associated with AATD.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

El déficit hereditario de la alfa-1 antitripsina (AAT) se puede manifestar clínicamente como EPOC (típicamente enfisema pulmonar panacinar), cirrosis hepática en cualquier edad y, con menor frecuencia, como paniculitis, vasculitis sistémicas y otras enfermedades<sup>1</sup>. El déficit de AAT (DAAT) grave, definido por una concentración sérica inferior al 35% del valor medio esperado, o 50 mg/dL (medida por nefelometría), está relacionado en más del 95% de los casos con genotipos Pi\*ZZ, y muy infrecuentemente con otros genotipos resultantes de combinaciones entre alelos Z, S, raros y nullos<sup>2</sup>.

Dado que la detección de casos con DAAT grave conlleva la puesta en práctica de consejo genético, el estudio de familiares consanguíneos y, en casos seleccionados, la administración de infusiones iv periódicas de AAT, en el año 2006 la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en colaboración con el comité asesor del Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT (REDAAT), editó una normativa sobre el diagnóstico y el tratamiento del DAAT, cuyos conceptos básicos siguen vigentes en la actualidad<sup>3</sup>. Sin embargo, diversos estudios posteriores<sup>4-7</sup> han aportado nuevos datos que avalan la importancia de la detección del DAAT en los individuos con EPOC y la prescripción de tratamiento con AAT por vía iv en los pacientes con EPOC y DAAT grave<sup>8-13</sup>, todo lo cual justifica la presente actualización.

### Metodología

Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica de artículos publicados entre 1985 y 2013 en las bases de datos Medline, Embase y la Cochrane Library, utilizando las palabras clave: «alpha-1 antitrypsin deficiency», «COPD», «asthma», «bronchiectasis», «augmentation therapy» y «replacement therapy». Los metaanálisis y las revisiones sistemáticas de otros autores, fundamentados en grados de evidencia científica, así como algunos artículos, citados en los seleccionados previamente y no detectados en las bases de datos, fueron asimismo incluidos para análisis.

Con los términos «alpha-1 antitrypsin deficiency» y «COPD» se obtuvieron 289 resúmenes; con «alpha-1 antitrypsin deficiency» y «asthma», 154; con «alpha-1 antitrypsin deficiency» y «bronchiectasis», 87; con «alpha-1 antitrypsin deficiency» y «augmentation

therapy», 129; con «alpha-1 antitrypsin deficiency» y «replacement therapy», 71.

Después de 3 reuniones generales y una final monográfica, los autores de este artículo realizaron un análisis sistemático cualitativo de los artículos seleccionados para la elaboración de este documento. Tras eliminar los repetidos en las diferentes búsquedas, y a partir de la información proporcionada en el resumen de los seleccionados (o cuando este no era lo bastante explícito, del texto completo), se escogieron, por consenso, 107 artículos<sup>1-107</sup>, la mayoría centrados en la búsqueda activa del DAAT en pacientes EPOC y en el tratamiento con AAT por vía iv en pacientes con EPOC asociada a DAAT grave. Los autores valoraron individualmente los manuscritos considerados potencialmente útiles y los calificaron siguiendo los criterios de la Clasificación de las recomendaciones y calidad de evidencia según el Sistema Grade y del Reglamento para la Redacción de Normativas SEPAR<sup>108,109</sup> y los criterios de la American College of Chest Physicians Task Force<sup>110</sup>, modificados por el Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group<sup>13</sup>. Tras la revisión de los resultados, se consensuaron las conclusiones descritas a continuación, entre los miembros del comité asesor.

### Resultados

Los resultados del análisis sistemático cualitativo aparecen resumidos en las [tablas 1 y 2](#). El grupo de trabajo del REDAAT debe dejar constancia de la detección de importantes carencias en la bibliografía, que ponen de manifiesto la necesidad de llevar a cabo en el futuro estudios de alta calidad para responder apropiadamente a varias de las cuestiones planteadas. Aún así, el análisis de 4 trabajos seleccionados<sup>49,54,71,93</sup> y un metaanálisis reciente de alta calidad<sup>13</sup>, centrados en la investigación del DAAT en la EPOC, permite afirmar que se debe descartar el DAAT, mediante la determinación de las concentraciones séricas de AAT, en todos los pacientes con EPOC y, en los que estas sean bajas, se debe completar el estudio mediante la obtención del fenotipo y, en ocasiones, del genotipo (recomendación consistente con calidad de evidencia alta, y que confirma lo propuesto en la normativa del 2006)<sup>3</sup>.

El grupo de trabajo, sobre la base del nivel de pruebas aportado por 13 estudios específicos sobre el tratamiento con AAT

**Tabla 1**

Resumen de las recomendaciones del REDAAT sobre el cribado del DAAT en EPOC, bronquiectasias y asma bronquial, y sobre aplicación de tratamiento con AAT iv

Grado de recomendación	Recomendaciones del REDAAT	Grado de evidencia
Recomendación consistente	El grupo de trabajo recomienda la determinación de las concentraciones plasmáticas de AAT en todos los sujetos con EPOC <sup>a</sup>	Calidad de evidencia alta
Recomendación consistente	Este grupo de trabajo no recomienda la determinación de las concentraciones de AAT de forma habitual en pacientes con bronquiectasias. Esta práctica debe ser individualizada <sup>b</sup>	Calidad evidencia baja
Recomendación consistente	Este grupo de trabajo no recomienda la determinación de las concentraciones de AAT de forma habitual en pacientes asmáticos. Esta práctica debe ser individualizada <sup>b</sup>	Calidad evidencia baja
Recomendación consistente	El tratamiento con AAT iv está indicado en pacientes no fumadores o exfumadores con EPOC asociado a déficit grave de AAT <sup>c</sup> , cuyo FEV <sub>1</sub> sea inferior al 80% del predicho y apropiadamente tratados (tratamiento farmacológico y no farmacológico de la EPOC) en los que se documente un deterioro funcional respiratorio y/o progresión del enfisema <sup>c</sup>	Calidad evidencia moderada

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; DAAT: déficit de alfa-1 antitripsina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV<sub>1</sub>: volumen forzado espirado en el primer segundo; REDAAT: Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina.

<sup>a</sup> Recomendación consistente, calidad de evidencia alta. Puede aplicarse a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias.

<sup>b</sup> Recomendación consistente, calidad evidencia baja. Puede cambiar cuando se disponga de otras pruebas.

<sup>c</sup> Recomendación consistente, calidad evidencia moderada. Puede cambiar cuando se disponga de otras pruebas.

<sup>d</sup> El déficit grave se define por concentraciones séricas de AAT  $\leq 50$  mg/dL, medidos por nefelometría. Generalmente, se asocia a fenotipos PIZZ y combinaciones de alelos «raros» y «nulos» entre sí o con Z y S. No se considera déficit grave al asociado a los fenotipos MZ, ni a la mayoría de los SZ, con excepción de aquellos que presenten concentraciones de AAT  $\leq 50$  mg/dL.

iv<sup>4,5,10,12,13,37,40,42,46,53,55,83,96</sup>, considera que este tratamiento está indicado en pacientes con DAAT grave (definido como una concentración de AAT  $\leq 50$  mg/dL, medida por nefelometría), no fumadores o exfumadores, con diagnóstico de EPOC y función pulmonar deteriorada (FEV<sub>1</sub> < 80% del valor predicho) en los que se documenta pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema, a pesar del tratamiento farmacológico y no farmacológico optimizado de la EPOC. El tratamiento con AAT iv no está indicado en heterocigotos Pi\*MZ ni en la mayoría de los Pi\*SZ, salvo en casos infrecuentes de heterocigotos SZ que presenten concentraciones séricas iguales o inferiores a 50 mg/dL y que cumplan el resto de los criterios recogidos en las tablas 3 y 4 (recomendación consistente con calidad de evidencia moderada y acorde a la normativa SEPAR)<sup>3</sup>. En la enfermedad hepática por DAAT no está indicado el tratamiento con AAT por vía iv.

En relación con los resultados de 3 estudios<sup>6,33,48</sup> sobre prevalencia del DAAT en pacientes con bronquiectasias y un metaanálisis<sup>13</sup>, el grupo de trabajo del REDAAT no recomienda la determinación de concentraciones de AAT de forma habitual en los pacientes con bronquiectasias. Esta práctica debe ser individualizada (recomendación consistente con calidad evidencia baja).

Teniendo en cuenta los resultados de 5 estudios sobre prevalencia del DAAT en asmáticos<sup>7,49,54,56,70</sup> y un metaanálisis<sup>13</sup>, los autores no recomiendan la determinación de las concentraciones de AAT de forma habitual en estos pacientes. Esta práctica debe ser individualizada (recomendación consistente con calidad evidencia baja).

## Discusión

Los resultados expuestos avalan la recomendación de descartar el DAAT en todos los pacientes con EPOC. Esta recomendación ya fue propuesta por la Organización Mundial de la Salud en 1997<sup>35</sup> y fue posteriormente recogida por diversas normativas, incluidas las de la Sociedad Americana de Tórax (ATS), la europea (ERS) y la española (SEPAR)<sup>1,3</sup>. Además, aunque no se dispone de estudios suficientes para establecer con precisión un grado de recomendación, los autores aconsejan descartar también el DAAT en los familiares consanguíneos del caso-índice, incluso si están asintomáticos, por la alta probabilidad de que algunos sean portadores de mutaciones graves y puedan beneficiarse del consejo genético y medidas preventivas (la más importante, evitar la inhalación de humo de tabaco y de otros polutantes)<sup>1,3</sup>.

Con respecto a otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas, el grupo de trabajo del REDAAT coincide con otros autores<sup>13</sup>

en no recomendar la determinación de niveles de AAT para descartar déficit grave de forma habitual en pacientes con bronquiectasias ni en asmáticos, dejando al criterio de los médicos responsables la decisión de individualizar esta prueba en casos concretos, por ejemplo, en pacientes que asocien lesiones de enfisema a las patologías antes citadas.

La determinación cuantitativa de la AAT en suero constituye la base del diagnóstico del DAAT y el método más comúnmente utilizado para realizarla es la nefelometría. Cuando la concentración de AAT es inferior al intervalo normal, es necesario completar el estudio mediante la identificación del fenotipo (variantes proteicas o alélicas). La combinación de ambas técnicas es suficiente para aclarar la mayor parte de los casos de DAAT. El método más utilizado para la identificación de variantes alélicas es el isoelectrofoque, que puede caracterizar hasta 30 variantes deficitarias de AAT.

Dado que a cada fenotipo le corresponde un rango de valores de AAT, en los casos en los que no haya concordancia entre las concentraciones de AAT y el fenotipo se debe sospechar la presencia de alelos nulos o variantes deficitarias poco frecuentes y, en consecuencia, se debe realizar la determinación del genotipo<sup>95</sup>. La secuenciación del gen de la AAT mediante la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (PCR) es el método de referencia para el esclarecimiento de estos casos discordantes (fig. 1)<sup>3,95</sup>.

Las muestras en sangre desecada usadas en programas de cribado informan de la presencia o ausencia de los alelos estudiados, pero no permiten excluir la presencia de otros alelos deficitarios, por lo que será necesario realizar un estudio del genotipo, en los casos en los que no haya concordancia entre la concentración de AAT y el fenotipo. Actualmente, se puede realizar la secuenciación mediante PCR para el estudio del genotipo en las muestras de sangre desecada. Estos métodos son fiables pero es importante que cada laboratorio informe del método utilizado y de sus posibles limitaciones.

En cuanto al tratamiento, el grupo de trabajo del REDAAT considera que:

- El tratamiento de los individuos con EPOC asociado a DAAT grave debe incluir el tratamiento farmacológico y no farmacológico recomendado en las normativas de la EPOC<sup>111</sup>.
- Existen suficientes evidencias disponibles, aunque de calidad moderada<sup>4,5,10,12,13,37,40,42,46,53,55,83,96</sup>, para recomendar el tratamiento con AAT iv a los individuos con EPOC asociada a DAAT grave (concentraciones séricas de AAT  $\leq 50$  mg/dL), no fumadores o exfumadores, cuyo FEV<sub>1</sub> sea inferior al 80% del predicho y

**Tabla 2**  
Resumen de los estudios que evalúan el tratamiento con AAT iv

Autores	Dosis	Tipo de estudio	Medida de resultados	Resultados	Nivel de evidencia
<i>Estudios no aleatorizados</i>					
Seersholm et al. <sup>37</sup> (1997)	60 mg/kg/7 días	Estudio observacional con grupo control (n = 295)	Caída del FEV <sub>1</sub>	Reducción de la caída del FEV <sub>1</sub> en el grupo tratado (56 vs. 75 ml/año; p = 0,02). Mayor beneficio en pacientes con FEV <sub>1</sub> 31-65%	C2
American AAT Deficiency Registry Study Group <sup>40</sup> (1998)	33% dosis semanales; 43% cada 14 días y 24% mensuales	Estudio observacional con grupo control (n = 1.129)	Caída del FEV <sub>1</sub> Mortalidad	Reducción de la mortalidad (OR = 0,64; p = 0,02) La caída del FEV <sub>1</sub> es menor en los pacientes con tratamiento con AAT iv con FEV <sub>1</sub> 35%-49% (66 vs. 93 mL/año; p = 0,03)	C2
Wencker et al. <sup>53</sup> (2001)	60 mg/kg/7 días	Cohorte observacional sin grupo control (n = 96)	Caída del FEV <sub>1</sub>	La tasa de pérdida de FEV <sub>1</sub> fue menor durante el periodo de tratamiento (49,2 vs. 34,2 mL/año, p = 0,019) siendo más lenta en los pacientes con FEV <sub>1</sub> > 65% (256 vs. 53 mL/año, p = 0,001)	C2
Tonelli et al. <sup>93</sup> (2009)		Estudio observacional con grupo control (n = 164)	Caída del FEV <sub>1</sub> Mortalidad	Ganancia en FEV <sub>1</sub> de 10,6 ± 21,4 mL/año vs. pérdida de 36,96 ± 12,1 mL/año; p = 0,05 No diferencias en la mortalidad	C2
Ma et al. <sup>42</sup> (2013)	60 mg/kg/7 días	Cohorte observacional con grupo control (n = 100)	Desmosina e isodesmosina en plasma	Una disminución significativa de los niveles de desmosina e isodesmosina en la cohorte de pacientes en tratamiento con AAT iv frente a los no tratados (p < 0,0001), con valores similares a la población normal	C1
Ma et al. <sup>42</sup> (2013)	60 mg/kg/7 días	Estudio observacional sin grupo control (n = 10)	Desmosina e isodesmosina en lavado broncoalveolar y en plasma	Disminución significativa de los niveles de desmosina e isodesmosina en lavado broncoalveolar (p = 0,0273) y en plasma a las 12 (p = 0,0038) y 24 semanas (p = 0,0038) de recibir tratamiento con AAT iv	C2
<i>Estudios aleatorizados</i>					
Dirksen et al. <sup>4</sup> (2009)	60 mg/kg/7 días	Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (n = 77) (EPOC con FEV <sub>1</sub> = 25%-80%)	Función pulmonar, calidad de vida, agudizaciones y pérdida de densidad pulmonar por TC	Reducción en la pérdida de densidad pulmonar por TC en pacientes tratados (p = 0,049). No diferencias en FEV <sub>1</sub> o DLCO No diferencias en frecuencia de agudizaciones pero son menos severas en el grupo tratado	B1
<i>Metaanálisis</i>					
Chapman et al. <sup>12</sup> (2009)		Metaanálisis de estudios de pacientes con tratamiento con AAT iv comparados con controles del Registro canadiense (n = 1.509)	Caída del FEV <sub>1</sub>	Reducción de la caída del FEV <sub>1</sub> en pacientes con tratamiento con AAT iv en un 26% (17,9 mL/año). Efecto debido al grupo de sujetos con FEV <sub>1</sub> 30%-65%	B1
Gøtzsche y Johansen <sup>10</sup> (2010)	60 mg/kg/7 días	Metaanálisis Cochrane de 2 estudios aleatorizados, controlados con placebo (n = 140)	Caída del FEV <sub>1</sub> , de la DLCO y pérdida de densidad pulmonar por TC	La pérdida de densidad pulmonar es menor en los pacientes con tratamiento con AAT iv (p = 0,03) No diferencias en función pulmonar	B2
Stockley et al. <sup>5</sup> (2010)	60 mg/kg/7 días	Análisis integrado de la densidad pulmonar (n = 119)	Agudizaciones Caída de la densidad pulmonar y del FEV <sub>1</sub>	No diferencia en agudizaciones Pérdida de densidad pulmonar menor en pacientes tratados (1,73 vs. 2,74 g/L, p = 0,006)	A1
Marciniuk, et al. <sup>13</sup> (2012)		Metaanálisis de todos los estudios de pacientes en tratamiento con AAT iv comparados con controles	Todos los parámetros	No diferencias en caída del FEV <sub>1</sub> Disminución de pérdida de densidad pulmonar medida por TC y disminución de la mortalidad	B1
<i>Estudios en agudizaciones</i>					
Lieberman <sup>46</sup> (2000)	55% dosis semanales, 37% cada 2 semanas y 8% mensuales	Observacional (encuesta a través de Internet) (n = 89)	Frecuencia de agudizaciones	Reducción en la frecuencia de agudizaciones de 3-5/año hasta 0-1/año tras iniciar el tratamiento con AAT iv	C2
Stockley et al. <sup>55</sup> (2002)	60 mg/kg/7 días	Estudio descriptivo (n = 12)	Marcadores de inflamación en el esputo	Reducción significativa de LTB4 en el esputo tras tratamiento	C2
Barros-Tizón et al. <sup>96</sup> (2012)	180 mg/kg/21 días	Estudio retrospectivo (pre-postratamiento con AAT iv)	Frecuencia y gravedad de exacerbaciones y costes por hospitalización	Reducción del número y la gravedad de las exacerbaciones y de los costes relacionados con hospitalizaciones	C1

AAT: alfa-1-antitripsina; iv: intravenosa; DAAT: déficit de alfa-1-antitripsina; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; LTB4: leucotrieno B4; TC: tomografía computarizada.

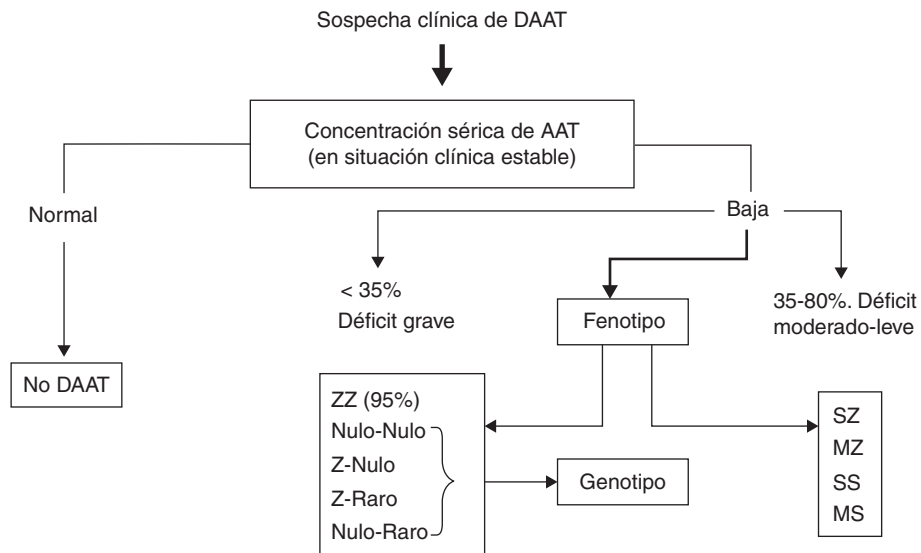


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del déficit de AAT (DAAT).

Tomado de Vidal et al.<sup>3</sup>.

presenten pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema, a pesar del tratamiento estándar de la EPOC.

- La terapia con infusión iv periódica de AAT es el único tratamiento específico que existe para frenar la progresión del enfisema asociado al DAAT. Su eficacia ha sido demostrada en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con el análisis de la caída de la densidad pulmonar como parámetro principal de medida.

En la tabla 3 se especifican los requisitos que el REDAAT considera necesarios para aplicar el tratamiento con AAT iv, en la tabla 4 se pormenoriza el procedimiento que se debe seguir antes de iniciar el tratamiento y en la tabla 2 se recogen los principales estudios sobre su eficacia o efectividad en pacientes con EPOC y DAAT grave, y su grado de evidencia.

La eficacia del tratamiento con AAT iv se define sobre la base de los criterios bioquímicos y clínicos. La eficacia bioquímica ha sido demostrada ya que, su administración iv eleva los valores séricos por encima de los considerados protectores, aumenta su concentración en el fluido alveolar y neutraliza la elastasa neutrofílica<sup>18,19</sup>. Se admite que el valor sérico de AAT que protege al pulmón frente a la elastasa libre del neutrófilo debe ser igual o superior a 50 mg/dL (si se determina por nefelometría), a 80 mg/dL (si la medición se hace

Tabla 3  
Criterios del REDAAT para tratamiento con AAT iv<sup>a</sup>

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mayores de 18 años</li> <li>2. DAAT demostrado por concentraciones séricas <math>\leq</math> 50 mg/dL</li> <li>3. No fumadores o exfumadores al menos durante los últimos 6 meses</li> <li>4. Enfisema pulmonar demostrado por pruebas de función pulmonar y/o TCAR de tórax</li> <li>5. EPOC con FEV<sub>1</sub> &lt; 80% del predicho<sup>b</sup>, que reciben tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo</li> <li>6. Que no presenten un déficit de inmunoglobulina A</li> <li>7. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día</li> </ol>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; DAAT: déficit de alfa-1 antitripsina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado espirado en el primer segundo; REDAAT: Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

<sup>a</sup> Se deben cumplir todos los criterios  
<sup>b</sup> El tratamiento con AAT iv no debe ser suspendido en un paciente ya tratado si su función pulmonar se deteriora y/o su FEV<sub>1</sub> cae por debajo del 25%.

Tabla 4  
Procedimiento a seguir de forma previa al inicio del tratamiento con AAT iv

<p>Consentimiento informado<sup>a</sup></p> <p>Pruebas complementarias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinación de inmunoglobulinas séricas</li> <li>Análítica hepática completa</li> <li>Investigar virus de hepatitis-B y virus de la inmunodeficiencia humana</li> <li>Pruebas de función pulmonar: espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión del monóxido de carbono</li> <li>Gasometría arterial: si la saturación periférica de oxígeno es inferior al 92%</li> <li>TCAR de tórax</li> </ul> <p>Vacunación frente a virus de la hepatitis B</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

<sup>a</sup> Disponibles en la web del Registro Español del Déficit de Alfa-1 Antitripsina (<http://www.redaat.es/presentacion.php>) y en el Portal de Salud de la Consejería de la Junta de Andalucía en su área de Consentimientos Informados de Neumología ([http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion\\_General/p\\_3\\_p\\_11\\_procedimiento\\_consentimiento\\_informado/neumologia?perfil=org](http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_11_procedimiento_consentimiento_informado/neumologia?perfil=org)).

por inmunodifusión radial) o a 11  $\mu$ M/L (si se utiliza el estándar NHLBI del Registro EE. UU.). Este criterio de laboratorio, ampliamente difundido y aplicado, se basa en los trabajos de Wewers et al. (año 1987)<sup>18</sup> y Turino et al. (año 1996)<sup>34</sup>. El estudio de Wewers et al.<sup>18</sup> demuestra la eficacia bioquímica de la infusión iv de AAT (nivel de evidencia moderado) pero es inadecuado para establecer un valor de corte protector. El trabajo de Turino et al.<sup>34</sup> describe las características clínicas de 56 sujetos SZ, de los que el 52% estaba recibiendo o había recibido tratamiento con AAT iv, y ha sido utilizado para justificar los criterios bioquímicos de selección de pacientes para tratamiento con AAT por vía iv. Sin embargo, el nivel de evidencia científica del estudio es muy bajo y sus hallazgos no pueden ser extrapolados al resto de los SZ. Similares argumentos son aplicables a otro trabajo descriptivo en 25 sujetos SZ<sup>17</sup>.

Diferentes estudios han demostrado la eficacia clínica del tratamiento con AAT iv<sup>4,10,12,13,37,40,42,46,53,55,83,96</sup>. El más importante es el estudio de Dirksen et al.<sup>4</sup>. Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cuya variable primaria era la pérdida de densidad pulmonar medida por TC, que demostró una pérdida anual de densidad pulmonar significativamente menor en los sujetos que recibieron tratamiento con AAT iv que en los que

no lo recibieron. No hubo diferencias en la función pulmonar, las exacerbaciones y la calidad de vida (cuestionario de St George's) entre ambos grupos. Un análisis posterior realizado por Stockley et al.<sup>5</sup>, con los datos combinados de estos 2 ensayos, confirmó que los sujetos con tratamiento con AAT iv perdían menos tejido pulmonar que los del grupo placebo ( $p = 0,006$ ).

Un metaanálisis de Chapman et al., realizado sobre 5 estudios y que incluyó a 1.509 pacientes, encontró que el tratamiento con AAT iv reducía significativamente la pérdida anual de FEV<sub>1</sub>, sobre todo en los pacientes con un FEV<sub>1</sub> entre 30 y 65% del predicho<sup>12</sup>.

En otro metaanálisis, Gøtzsche y Johansen<sup>10</sup> concluyeron que el tratamiento con AAT iv no puede ser recomendado sobre la base de su falta de eficacia y su elevado coste. Sin embargo, este análisis ha sido muy criticado por la comunidad científica y asociaciones de pacientes, como la Alpha-One Foundation, por su parcialidad. Basa sus conclusiones en 2 estudios con un total de 140 pacientes y resta importancia a la medición de la pérdida de densidad pulmonar por TC, cuando esta pérdida es un hecho crucial en la historia natural de estos pacientes. Además, excluye los resultados de algunos estudios observacionales que apoyan la eficacia clínica del tratamiento con AAT iv y que han sido la base para su indicación en las guías de la ATS, la ERS y el American College of Physicians, incluido el estudio multicéntrico, prospectivo de cohortes realizado en 1.129 de pacientes con DAAT del Registro Americano. Este estudio demostró, en el subgrupo de pacientes con valores de FEV<sub>1</sub> del 35 al 49%, una disminución del 36% en la mortalidad (RR = 0,64) y una reducción significativa de la caída del FEV<sub>1</sub><sup>40</sup>.

Finalmente, un reciente metaanálisis muy riguroso de la Sociedad Torácica Canadiense<sup>13</sup> recomienda la terapia aumentativa en pacientes con EPOC y FEV<sub>1</sub> entre 25 y 80%, no fumadores o exfumadores, con DAAT documentado ( $\mu 11 \mu\text{mol/L}$ ), que están recibiendo un tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo (incluida rehabilitación), por los beneficios que proporciona (menor pérdida de densidad pulmonar, demostrada por densitometría mediante TC, y reducción de la mortalidad).

En conclusión, el déficit grave de AAT es una condición genética rara cuya manifestación clínica principal es el enfisema pulmonar y existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con AAT iv (tabla 2) en los pacientes que reúnan ciertas condiciones (tabla 3).

El grupo de trabajo opina que son necesarios estudios para conocer mejor los mecanismos que conducen al desarrollo de EPOC en sujetos con DAAT y para determinar, con una evidencia más firme, cuál es el nivel de AAT capaz de proteger al pulmón de la acción elastolítica de la elastasa, en situación de estabilidad y en caso de agudización, así como la dosis necesaria de AAT para alcanzar estos niveles protectores. Finalmente, los autores opinan que es preciso conseguir medios más efectivos de producción y administración de AAT, que sean más coste-efectivos.

## Financiación

Los autores no han recibido ningún tipo de financiación para la realización de este artículo.

## Conflicto de intereses

La Fundación Española de Pulmón (Respira) ha recibido donaciones de laboratorios Grifols para patrocinar actividades del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina.

Ana Bustamante ha recibido honorarios por impartir conferencias de Grifols, Astra, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Chiesi, Almirall.

Francisco Casas ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Almirall, AstraZeneca, Boehringer

Ingelheim, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Grifols, Laboratorios Esteve, Pfizer, Novartis y Takeda.

José María Hernández ha recibido honorarios de Grifols por asesoría científica y por impartir conferencias.

Lourdes Lázaro ha recibido honorarios de Grifols por impartir conferencias.

Beatriz Lara ha recibido honorarios por impartir conferencias de Boehringer Ingelheim, Pfizer, Grifols y Novartis.

Marc Miravittles ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Almirall, AstraZeneca, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Grifols, Laboratorios Esteve, Pfizer, Novartis y Nycomed.

María Torres ha recibido honorarios de Grifols por asesoría científica.

## Agradecimientos

El Comité del REDAAT agradece a los Dres. Rafael Vidal, Rosendo Jardí, Juan Carlos Barros-Tizón, Pedro Pablo España y Carlos Escudero su contribución durante años a las actividades del Registro.

## Bibliografía

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:818-900.
2. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:246-59.
3. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-59.
4. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, et al. Exploring the role of CT densitometry: A randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;33:1345-53.
5. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: An integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 2010;11:136-44.
6. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1215-21.
7. Eden E, Holbrook JT, Brantly ML, Turino GM, Wise RA. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in poorly controlled asthma—results from the ALA-ACRC low-dose theophylline trial. *J Asthma.* 2007;44:605-8.
8. Mascalchi M, Diciotti S, Sverzellati N, Camiciottoli G, Ciccosto C, Falaschi F, et al. Low agreement of visual rating for detailed quantification of pulmonary emphysema in whole-lung CT. *Acta Radiol.* 2012;53:53-60.
9. Hogarth DK, Rachelefsky G. Screening and familial testing of patients for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest.* 2008;133:981-8.
10. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD007851 (7).
11. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy: Systematic review. *Dan Med Bull.* 2010;57:A4175.
12. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: A meta-analysis. *COPD.* 2009;6:177-84.
13. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, et al., Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2012;19:109-16.
14. Gadek JE, Klein HG, Holland PV, Crystal RG. Replacement therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency. Reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J Clin Invest.* 1981;68:1158-65.
15. From the NIH: Intravenous replacement therapy for patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA.* 1982;248:1693.
16. Gadek JE, Crystal RG. Experience with replacement therapy in the destructive lung disease associated with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:S45-6.
17. Hutchison DC, Tobin MJ, Cook PJ. Alpha 1 antitrypsin deficiency: clinical and physiological features in heterozygotes of Pi type SZ. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest.* 1983;77:28-34.
18. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med.* 1987;316:1055-62.

19. Hubbard RC, Sellers S, Czernski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA*. 1988;260:1259–64.
20. Schmidt EW, Rasche B, Ulmer WT, Konietzko N, Becker M, Fallise JP, et al. Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in PiZ subjects with chronic obstructive lung disease. *Am J Med*. 1988;84:63–9.
21. Eriksson S. Replacement therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Intern Med*. 1989;225:69–72.
22. Eriksson S, Wu MC. Aspects of treatment in alpha 1-antitrypsin deficiency: Insights derived from a Swedish PiZZ series. *Eur Respir J Suppl*. 1990;9:39s–43s.
23. Vidal R, Miravittles M, de Gracia X, Gallego B, Morell F. Replacement therapy of emphysema caused by alpha 1-antitrypsin deficiency. *Med Clin (Barc)*. 1991;96:180–2.
24. Hay JW, Robin ED. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Public Health*. 1991;81:427–33.
25. Barker AF. Alpha 1-antitrypsin-deficiency-related emphysema. *J Am Board Fam Pract*. 1992;5:489–93.
26. Ad Hoc Committee on alpha-1 antitrypsin replacement therapy of the Standards Committee, Canadian Thoracic Society. Current status of alpha-1-antitrypsin replacement therapy: Recommendations for the management of patients with severe hereditary deficiency. Ad Hoc Committee on Alpha-1-Antitrypsin Replacement Therapy of the Standards Committee, Canadian Thoracic Society. *CMAJ*. 1992;146:841–4.
27. Burdon J, Cook L, Holmes P, Janus E, Watts S. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy—an early Australian experience. *Aust N Z J Med*. 1992;22:498–9.
28. Cammarata SK, Stone CL, Carey JL, Eichenhorn MS. Failure to achieve adequate serum levels with monthly replacement therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1994;106:651–2.
29. Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, de Gracia J. Evaluation of replacement therapy in emphysema caused by alpha 1-antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 1994;30:479–84.
30. Bhagat R, Swystun VA, Cockcroft DW. Clinical trials needed for alpha 1-antitrypsin replacement therapy. *Chest*. 1995;108:586–7.
31. Manresa F. The evolution of the replacement treatment of emphysema due to alpha 1-antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 1995;31:371–2.
32. Gadek JE, Pacht ER. Pathogenesis of hereditary emphysema and replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. Insight into the more common forms of emphysema. *Chest*. 1996;110:248s–50s.
33. King MA, Stone JA, Diaz PT, Mueller CF, Becker WJ, Gadek JE. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology*. 1996;199:137–41.
34. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, et al. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Clinical features of individuals with PiSZ phenotype of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1718–25.
35. Alpha 1-antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75:397–415.
36. Hutchison DC, Hughes MD. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy: Will its efficacy ever be proved. *Eur Respir J*. 1997;10:2191–3.
37. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha-1-AT study group. *Eur Respir J*. 1997;10:2260–3.
38. Miravittles M. ¿Deberíamos administrar tratamiento sustitutivo a los pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina? *Arch Bronconeumol*. 1998;34:109–11.
39. 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.
40. 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.
41. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha-1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen(WATL)-alpha-1-AT-study group. *Eur Respir J*. 1998;11:428–33.
42. Ma S, Lin YY, He J, Rouhani FN, Brantly M, Turino GM. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy and biomarkers of elastin degradation. *COPD*. 2013;10:473–81.
43. Köhnlein T, Klein H, Welte T. Alpha 1-protease inhibitor deficiency. Diagnosis, follow-up and therapy options. *Med Klin (Munich)*. 1999;94:371–6.
44. Stoller JK, Brantly M, Fleming LE, Bean JA, Walsh J. Formation and current results of a patient-organized registry for alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2000;118:843–8.
45. Schluchter MD, Stoller JK, Barker AF, Buist AS, Crystal RG, Donohue JF, et al. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:796–801.
46. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: A new hypothesis with supporting data. *Chest*. 2000;118:1480–5.
47. Alkins SA, O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency? A critical review and cost-effectiveness analysis. *Chest*. 2000;117:875–80.
48. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, Benhamou D, Martin JP, Bénichou J, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2000;117:415–9.
49. Seersholm N, Wilcke JT, Kok-Jensen A, Dirksen A. Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:81–4.
50. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR, Standards Committee of the Canadian Thoracic Society. Alpha1-antitrypsin deficiency: A position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J*. 2001;8:81–8.
51. Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL, Holder RL, Stockley RA. High-resolution computed tomography scanning in alpha1-antitrypsin deficiency: Relationship to lung function and health status. *Eur Respir J*. 2001;17:1097–104.
52. Sansom ME, Ferry BL, Sherrell ZP, Chapel HM. A preliminary assessment of alpha-1 antitrypsin S and Z deficiency allele frequencies in common variable immunodeficiency patients with and without bronchiectasis. *Clin Exp Immunol*. 2002;130:489–94.
53. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen. 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.
54. Wencker M, Marx A, Konietzko N, Schaefer B, Campbell EJ. Screening for alpha-1-Pi deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J*. 2002;20:319–24.
55. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1494–8.
56. Miravittles M, Vilà S, Torrella M, Balcells E, Rodríguez-Frías F, de la Roza C, et al. Influence of deficient alpha1-antitrypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med*. 2002;96:186–92.
57. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: Patterns of use and adverse events. *Chest*. 2003;123:1425–34.
58. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2003;58:1020–6.
59. Mullins CD, Wang J, Stoller JK. Major components of the direct medical costs of alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2003;124:826–31.
60. Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, Stoller JK. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1387–92.
61. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease in a1-antitrypsin PiMZ heterozygotes: A meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:843–9.
62. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:154–66.
63. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. Emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: Does replacement therapy affect outcome? *Treat Respir Med*. 2005;4:1–8.
64. Shermock KM, Gildea TR, Singer M, Stoller JK. Cost-effectiveness of population screening for alpha-1 antitrypsin deficiency: A decision analysis. *COPD*. 2005;2:411–8.
65. Stocks JM, Brantly M, Pollock D, Barker A, Kueppers F, Strange C, et al. Multi-center study: The biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD*. 2006;3:17–23.
66. 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.
67. Vidal R, Padullés N, Sala F, Jardí R, Rodríguez F, Montoro JB. Pharmacokinetics of alpha1-antitrypsin replacement therapy in severe congenital emphysema. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:553–6.
68. Strange C, Stoller JK, Sandhaus RA, Dickson R, Turino G. Results of a survey of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respiration*. 2006;73:185–90.
69. Abusriwil H, Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy: Current status. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:125–31.
70. Van Veen IH, ten Brinke A, van der Linden AC, Rabe KF, Bel EH. Deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes and persistent airflow limitation in severe asthma. *Respir Med*. 2006;100:1534–9.
71. De Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Estimating the risk for alpha-1 antitrypsin deficiency among COPD patients: Evidence supporting targeted screening. *COPD*. 2006;3:133–9.
72. Hericks AJ, Bhat A. An overview of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Mo Med*. 2007;104:255–9.
73. Mordwinkin NM, Louie SG, Aralast: An alpha 1-protease inhibitor for the treatment of alpha-antitrypsin deficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2609–14.
74. Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:393–8.
75. Wood AM, Stockley RA. Alpha one antitrypsin deficiency: From gene to treatment. *Respiration*. 2007;74:481–92.
76. Russi EW. Alpha-1 antitrypsin: Now available, but do we need it. *Swiss Med Wkly*. 2008;138:191–6.
77. Aboussouan LS, Stoller JK. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: A review. *Respir Med*. 2009;103:335–41.
78. Petrasche I, Hajjar J, Campos M. Safety and efficacy of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in the treatment of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Biologics*. 2009;3:193–204.

79. Sandhaus RA. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2009;6:147–8.
80. Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 2009;360:2749–57.
81. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: Patterns of use and adverse events. *Chest*. 2009;136 5 Suppl:e30.
82. Kalsheker NA. Alpha1-antitrypsin deficiency: Best clinical practice. *J Clin Pathol*. 2009;62:865–9.
83. Tonelli AR, Rouhani F, Li N, Schreck P, Brantly ML. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:443–52.
84. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, Nightingale PG, Stockley JA, Stockley RA. Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33:1338–44.
85. McCarthy C, Dimitrov BD. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency –not enough evidence to support its use yet! *COPD*. 2010;7:234.
86. Kaplan A, Cosentino L. Alpha1-antitrypsin deficiency: Forgotten etiology. *Can Fam Physician*. 2010;56:19–24.
87. Banauch GI, Brantly M, Izbicki G, Hall C, Shanske A, Chavko R, et al. Accelerated spirometric decline in New York City firefighters with a1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2010;138:1116–24.
88. Stockley RA. Emerging drugs for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010;15:685–94.
89. Tonelli AR, Brantly ML. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: Advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4:289–312.
90. Lara B. COPD and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:2–8.
91. Sandhaus RA. Alpha-1 antitrypsin deficiency: Whom to test, whom to treat. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:343–7.
92. Sørheim IC, Bakke P, Gulsvik A, Pillai SG, Johannessen A, Gaarder PI, et al.  $\alpha$ 1-Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest*. 2010;138:1125–32.
93. Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:579–88.
94. Dickens JA, Lomas DA. Why has it been so difficult to prove the efficacy of alpha-1-antitrypsin replacement therapy Insights from the study of disease pathogenesis. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:391–405.
95. Rodríguez-Frías F, Miravittles M, Vidal R, Camos S, Jardí R. Rare alpha-1-antitrypsin variants: Are they really so rare. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:79–85.
96. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT, Investigators of the rEXA study group. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:67–78.
97. Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin and other proteinase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:309–14.
98. Schmid ST, Koepke J, Dresel M, Hattesoehl A, Frenzel E, Perez J, et al. The effects of weekly augmentation therapy in patients with PIZZ  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:687–96.
99. Mohanka M, Khemasuwan D, Stoller JK. A review of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12:685–700.
100. Sclar DA, Evans MA, Robison LM, Skaer TL.  $\alpha$ 1-Proteinase inhibitor (human) in the treatment of hereditary emphysema secondary to  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: Number and costs of years of life gained. *Clin Drug Investig*. 2012;32:353–60.
101. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013;10:26–34.
102. Stockley RA, Dirksen A, Stolk J. Alpha-1 antitrypsin deficiency: The European experience. *COPD*. 2013;10:50–3.
103. Wewers MD, Crystal RG. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy. *COPD*. 2013;10:64–7.
104. Strange C. Airway disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013;10:68–73.
105. Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, Strange C, Chen J, Griffin R, et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: A multicenter, randomized, double-blind, crossover Study (SPARK). *COPD*. 2013;10:687–95.
106. Monk R, Graves M, Williams P, Strange C. Inhaled alpha 1-antitrypsin: Gauging patient interest in a new treatment. *COPD*. 2013;10:411–5.
107. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: Towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:149.
108. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al., ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:605–14.
109. Alonso-Coello P, Rigau D, Juliana Sanabria A, Plaza V, Miravittles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:261–7.
110. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Adrisso-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American Colleg Chest Physicians Task Force. *Chest*. 2006;129:178–81.
111. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247–57.