

# Estado actual del tratamiento sustitutivo en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Nacional

M. Miravittles<sup>a</sup>, R. Vidal<sup>a</sup>, J.C. Barros-Tizón<sup>b</sup>, A. Bustamante<sup>c</sup>, P.P. España<sup>d</sup>, F. Casas<sup>e</sup>, M.T. Martínez<sup>f</sup>, C. Escudero<sup>g</sup> y R. Jardí<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Servei de Pneumologia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>b</sup>Servicio de Neumología. Hospital Xeral-Cies. Vigo.

<sup>c</sup>Unidad de Neumología. Hospital Sierrallana. Torrelavega. <sup>d</sup>Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao. Vizcaya.

<sup>e</sup>Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. <sup>f</sup>Servicio de Neumología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

<sup>g</sup>Servicio de Neumología. Hospital Central de Asturias. Oviedo. <sup>h</sup>Servei de Bioquímica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

El déficit de alfa-1-antitripsina es una enfermedad congénita, de herencia autosómica codominante desde el punto de vista genotípico, pero recesiva desde el fenotípico, ya que la expresión en forma de riesgo elevado de enfisema pulmonar se produce únicamente en portadores de la forma homocigota para un gen deficiente. La herencia homocigota del gen Z confiere también un riesgo elevado de enfermedad hepática, sobre todo en niños.

El gen que codifica la AAT está situado en el cromosoma 14 en posición q31-32.3 y tiene una longitud de 12,2 kb. Se expresa en las células del sistema mononuclear fagocítico y sobre todo en los hepatocitos, donde la concentración de ARNm es 200 veces superior, lo cual apunta a que el hígado es el principal órgano de la biosíntesis de la AAT. Su producción en un sujeto normal es de 34 mg/kg/día<sup>1,2</sup>. Mediante la técnica del enfoque isoelectrónico se han identificado más de 75 variantes de AAT<sup>1-3</sup>, en su mayoría originadas en cambios en la secuencia de aminoácidos debidos a mutaciones del gen que las codifica. Las variantes de la AAT se clasifican en:

1. Normales: alelos que codifican moléculas de AAT que son normofuncionantes y en concentraciones normales.

2. Deficientes: alelos asociados a concentraciones de AAT inferiores a las normales, que pueden funcionar normalmente o no.

3. Nulas: alelos asociados con concentraciones indetectables en suero.

4. Disfuncionales: alelos que codifican moléculas de AAT en concentraciones normales pero con función alterada.

El fenotipo resulta de la expresión independiente de los dos alelos y se designa como Pi (inhibidor de las proteasas) seguido de unas letras mayúsculas, que corresponden a los alelos y que se asignan según la movilidad electroforética.

Dentro de las variantes normales, la más frecuente es la M1. Otras son la M2, la M3 y, más raras, la B, la C, etc. Todas ellas se acompañan de concentraciones normales de AAT normofuncionante y, por tanto, no se asocian con patología pulmonar.

Las variantes deficientes son menos frecuentes que las normales, pero representan el grupo de mayor interés clínico. La más común es la Z, que es la típica variante asociada al déficit de AAT. Este alelo Z se encuentra limitado casi exclusivamente a la población blanca y es prácticamente inexistente entre otras poblaciones de origen no europeo<sup>4-6</sup>. También se hallan diferencias geográficas en la prevalencia de la mutación Z en forma de un gradiente norte-sur. Esta mutación es más frecuente en Escandinavia (frecuencia génica de 0,023 en Suecia<sup>6</sup> y Dinamarca<sup>7</sup>), que en los países mediterráneos (0,015 en España<sup>8</sup>). Con estas cifras puede estimarse un número de homocigotos PiZZ que oscila entre 1/1.600 personas en Escandinavia y 1/4.500 en España. Vale la pena recordar que esta prevalencia es similar a la de la fibrosis quística; sin embargo, la atención prestada a esta última enfermedad, tanto por el colectivo médico como por la población general, ha sido incomparablemente superior, a pesar de que el déficit de AAT es también causa de invalidez y mortalidad prematura, y potencialmente prevenible.

La estructura de la molécula de AAT tipo Z es idéntica a la de tipo M y sólo cambia Lys por Glu en la posición 342 debido a una mutación G por A<sup>9</sup>. En la práctica se traduce en unas concentraciones plasmáticas

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.  
Rocafort, 173-177, 3º. 1º. 08015 Barcelona.  
Correo electrónico: marcm@separ.es.

El Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT es un grupo de trabajo del Área IRTS (Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño) de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica). El registro está financiado en parte por Bayer Q.F. España.

Recibido: 16-2-99; aceptado para su publicación: 23-2-99.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 446-454)

inferiores al 35% de las normales cuando se hereda de forma homocigota. Otra variante frecuente es la S, en la cual hay un cambio de Val por Glu en la posición 264 debido a una mutación A por T<sup>12</sup>. Este alelo se encuentra con una elevada frecuencia en la Península Ibérica. Hasta un 15-20% de la población lo posee<sup>8</sup>. En forma homocigota origina concentraciones de AAT intermedias entre las de los individuos PiMM y PiZZ, pero suficientes para proteger al pulmón, de manera que los individuos PiSS no sufren un mayor riesgo de enfisema que la población normal<sup>10</sup>. Otras variantes deficientes son de presentación mucho más infrecuente. En España se han identificado variantes infrecuentes como la R, la V y la F<sup>11</sup>, así como la Mpalermo o la Plovel<sup>12</sup>. También se han descrito nuevas variantes desconocidas hasta la actualidad que han aumentado el pequeño número de mutaciones que confieren una susceptibilidad elevada para el desarrollo de enfisema, como la Ybarcelona o la Mvall d'hebron<sup>13</sup>.

### Historia natural del déficit de AAT

La bibliografía recoge varias series amplias de homocigotos PiZZ sometidos a seguimiento para intentar conocer la historia natural de la enfermedad. La primera fue la de Larsson<sup>14</sup>, que siguió a 246 individuos PiZZ y estableció ya la clara diferencia en la expresión clínica entre fumadores y no fumadores. La edad de inicio de los síntomas en los fumadores fue de 40 años y en los no fumadores de 53 años; asimismo, la expectativa de vida en los fumadores estaba significativamente reducida con respecto a la de los no fumadores. Wu y Eriksson<sup>15</sup>, en su serie de 158 PiZZ, encontraron que un valor inicial bajo de FEV<sub>1</sub> era un factor de mal pronóstico que se asociaba a una mayor mortalidad. Un FEV<sub>1</sub> < 30% implicaba una mortalidad del 40% a los 3 años, mientras que si se situaba entre el 30-65% la mortalidad era sólo del 7% en el mismo espacio de tiempo. Estos autores también apreciaron el efecto pernicioso del tabaco en la supervivencia. Pero el estudio que mejor reflejó la influencia del tabaco en la historia natural de la enfermedad fue el realizado por Janus et al<sup>16</sup> en 69 PiZZ, en el que observaron que la edad media de fallecimiento fue de 48 años en los fumadores y de 67 años en los no fumadores. No obstante, el dato más revelador fue que la caída anual del FEV<sub>1</sub> en los fumadores era de 317 ml, mientras que en los no fumadores era de 80 ml y en los sujetos normales de 30 ml. También encontraron relación entre el grado de declive del FEV<sub>1</sub> y la intensidad del hábito tabáquico medido en paquetes-año.

Al intentar establecer la historia natural del déficit de AAT hay que tener en cuenta que la mayoría de las series están formadas por pacientes que consultan por clínica respiratoria. Cuando se incluyen individuos asintomáticos, que provienen de estudios familiares o programas de cribado, la expectativa de vida y el pronóstico para el conjunto varían bastante. Así, Silverman et al<sup>17</sup>, en su estudio sobre 52 PiZZ, de los que 20 eran asintomáticos, observaron una amplia variabilidad en las pruebas de función pulmonar y, además, en dos tercios de los PiZZ asintomáticos la función pulmonar era

normal. Identificaron 3 factores de riesgo de progresión a enfisema: la hiperreactividad bronquial, las infecciones respiratorias de repetición y el sorprendente hallazgo de un factor familiar, pues existía una mayor prevalencia de enfisema entre padres de individuos PiZZ con FEV<sub>1</sub> bajo que entre los PiZZ con FEV<sub>1</sub> normal. Se desconoce si se trata de un factor de tipo genético o ambiental. También Tobin et al<sup>18</sup> encontraron una gran variación en la afectación pulmonar en su serie de 166 PiZZ, sin hallar una influencia significativa del sexo o la exposición a humos o a polvos.

Estos estudios presentan la dificultad de incluir juntos a fumadores y no fumadores, por lo que el efecto del tabaco oculta posibles influjos menos importantes de otros factores de riesgo sobre la función pulmonar. Por este motivo, estudios más recientes han considerado únicamente a individuos PiZZ no fumadores y han observado que la exposición a la calefacción doméstica de queroseno o las ocupaciones agrícolas se asocian con una función pulmonar más deteriorada en los PiZZ que no han fumado nunca<sup>19</sup>. También en los no fumadores se ha observado que aquellos que relatan una historia de exposición profesional a irritantes respiratorios presentan una función pulmonar significativamente más alterada<sup>20</sup>. Otros factores que pueden acelerar el deterioro de la función pulmonar en los pacientes con déficit de AAT son la historia de sibilancias y de infecciones respiratorias, en particular de neumonías. En el estudio de Piitulainen et al<sup>19</sup> la presencia de sibilancias se relaciona de forma independiente con un FEV<sub>1</sub> inferior; también Seersholm y Kok-Jensen<sup>21</sup> encontraron una mayor incidencia de sibilancias entre los casos índice (con síntomas respiratorios y función pulmonar alterada) que entre los casos no índice. Respecto a las neumonías también fueron más habituales entre los casos índice<sup>21</sup>. Esta mayor frecuencia de infecciones, y su posible efecto negativo sobre la función pulmonar, ha impulsado el estudio de la respuesta inmunitaria humoral en los pacientes PiZZ. A pesar de que la AAT tiene un reconocido papel inmunomodulador, el déficit de AAT no se ha asociado con defectos en la respuesta inmunológica que pudieran justificar una mayor incidencia de infecciones<sup>22</sup>.

La supervivencia de los individuos PiZZ es un tema de crucial interés ampliamente debatido. Todos los estudios coinciden en que los fumadores tienen una supervivencia limitada, que se encuentra entre los 45 y los 65 años, pero el debate es mayor al considerar la supervivencia de los no fumadores. Estudios realizados en Dinamarca demostraron que los homocigotos que no habían fumado podían tener una supervivencia similar a la de la población general<sup>23</sup>. Sin embargo, el declive anual del FEV<sub>1</sub> en los no fumadores se ha estimado en 86 ml/año, superior a los 60 ml/año que presentan de promedio los fumadores con EPOC no deficitarios en AAT<sup>24</sup>. Esta discrepancia se debe a que se incluyen juntos los casos índice y los no índice. Así, entre los casos índice no fumadores el declive puede ser hasta de 165 ml/año y en los no índice de 35 ml/año, similar al de la población general no fumadora<sup>24</sup>. Entre los fumadores, el declive es en todos los estudios superior a 100 ml/año, pero es

muy importante la demostración de que tras cesar en el hábito tabáquico la pérdida de FEV<sub>1</sub> se reduce drásticamente hasta un promedio de 52 ml/año<sup>25</sup>. A pesar de esta mejoría importante, hay que resaltar las diferencias existentes con los individuos con EPOC sin déficit de AAT, en los que la caída del FEV<sub>1</sub> se reduce tras dejar de fumar a valores normales de alrededor de 30 ml/año. Estas diferencias justificarían el tratamiento sustitutivo con AAT en los pacientes ex fumadores con déficit de AAT y función pulmonar alterada.

La mortalidad en los pacientes con déficit de AAT está íntimamente relacionada con el FEV<sub>1</sub>. La supervivencia media de los que tienen un FEV<sub>1</sub> < 25% es de 6,3 años, mientras que para aquellos con un FEV<sub>1</sub> entre 25 y 49% es de 10,5 años<sup>25</sup>. Otra manera de interpretar estas cifras es que la supervivencia a los dos años es prácticamente del 100% hasta que el FEV<sub>1</sub> alcanza el 33% y, a partir de ese momento, desciende de forma exponencial y alcanza el 50% cuando el FEV<sub>1</sub> es el 15% del teórico<sup>26</sup>. Esta cifra es muy importante, ya que suele ser la indicada para el trasplante pulmonar. Por este motivo, el momento óptimo para el trasplante sería mucho más avanzado que en otras enfermedades, como la fibrosis quística, en la que la mortalidad del 50% a los dos años se alcanza con cifras de FEV<sub>1</sub> del 30%<sup>27</sup>. Otro factor que se ha asociado de forma independiente a la supervivencia es el índice de masa corporal (IMC). Los pacientes con déficit de AAT con un IMC < 20 tienen un riesgo aumentado de mortalidad<sup>28</sup>.

En conclusión, el tabaco es el elemento clave en la historia natural de los pacientes con déficit de AAT. El declive del FEV<sub>1</sub>, así como la mortalidad, están directamente influidos por la cantidad de tabaco consumido. Los pacientes que dejan de fumar consiguen reducir la pérdida de FEV<sub>1</sub>. Sin embargo, esta caída no alcanza las cifras normales encontradas en personas no deficitarias. Otros factores que condicionan la evolución de la enfermedad pulmonar son la exposición a irritantes profesionales, algunas ocupaciones concretas, la presencia de sibilancias y las infecciones respiratorias (en especial las neumonías). Existe también un factor no identificado, de posible origen genético, que condiciona una acumulación de casos índice en determinadas familias. Los individuos PiZZ no fumadores, no casos índice y que no presentan otros factores de riesgo pueden tener una expectativa de vida similar a la de la población general. Los estudios de supervivencia señalan que el momento adecuado para indicar el trasplante pulmonar en el enfisema por déficit de AAT debe ser cuando el FEV<sub>1</sub> sea inferior al 15% del teórico.

### Tratamiento sustitutivo: fundamentos y efectividad

El preparado de AAT procedente de plasma de donantes para tratamiento sustitutivo endovenoso fue aprobado para su uso por la Food and Drug Administration (FDA) en 1987<sup>29</sup>, tras varios estudios que demostraron que, con la infusión de AAT, se conseguían concentraciones elevadas de AAT en suero y fluido recuperado por lavado broncoalveolar (LBA), así como un aumento significativo y paralelo de la actividad antielastasa en

ambos fluidos. Además, los valores de AAT en suero se correlacionaban bien con los obtenidos en el LBA y con la actividad antielastasa a nivel pulmonar<sup>30-32</sup>. En 1989 la American Thoracic Society (ATS) dictó sus primeras normativas sobre la utilización de este fármaco<sup>33</sup>.

Los estudios farmacodinámicos establecieron el tiempo de semivida del producto en 4,4 días<sup>30,32</sup>, por lo que la pauta inicial recomendada fue de 60 mg/kg cada semana. Con posterioridad, Hubbard et al<sup>34</sup> pusieron en marcha un protocolo con dosis mensuales de 250 mg/kg de AAT endovenosa. Con esta dosificación demostraron también unas concentraciones de AAT y una actividad antielastasa en LBA superiores a las consideradas protectoras para el pulmón durante la mayor parte de dicho período. Esta pauta permitía una mayor comodidad para el paciente y un leve descenso de los costes. No produjo complicaciones a pesar de la gran sobrecarga de AAT que se provocaba; esto es debido a que, en ausencia de elastasa, la AAT se comporta como una molécula inerte, no contribuye de forma significativa a la osmolaridad plasmática y no sufre filtración glomerular apreciable, por lo que no provoca daño renal.

La evidencia bioquímica de la acción inhibitoria *in vivo* de la AAT infundida sobre la degradación de la elastina pulmonar por la elastasa la observaron Stone et al<sup>35</sup>. Estos autores demostraron que, tras la infusión de dosis mensuales de AAT, se reducía de forma muy significativa la concentración urinaria de desmosina, lo que sugería una disminución de la degradación de la elastina pulmonar. La importancia de este hallazgo está reforzada por estudios recientes, que demuestran que la concentración de desmosina urinaria es un excelente marcador del daño pulmonar que incluso se correlaciona de forma directa con la pérdida anual de FEV<sub>1</sub><sup>36</sup>. Otra evidencia experimental del efecto de la AAT sobre el pulmón se deriva de los cambios observados en la *compliance* estática, probablemente debidos a la influencia de la AAT sobre el surfactante pulmonar (F. Casas, comunicación personal).

Debido a la naturaleza del enfisema se precisarían un número de pacientes y un tiempo de seguimiento muy prolongado para poder realizar un ensayo clínico controlado que evaluara su eficacia<sup>37</sup>, lo que implicaría un coste superior a los 100.000 millones de dólares (EE.UU.)<sup>38</sup>, claramente imposible de afrontar. Por estos motivos, las autoridades sanitarias de diversos países han autorizado el tratamiento sin disponer de ensayos clínicos definitivos. Este hecho ha originado algunas críticas de ciertos sectores médicos<sup>39-41</sup>. Lo cierto es que, en la actualidad, se dispone del seguimiento de amplias cohortes de pacientes con y sin tratamiento que, si bien no sustituyen la necesidad de ensayos clínicos controlados, sí que permiten estimar con cierta objetividad lo que puede esperarse del tratamiento sustitutivo.

Ya en 1990, Konietzko comunicó, en una serie inicial de 15 pacientes con tratamiento sustitutivo, que no había observado disminución del FEV<sub>1</sub> en un seguimiento de 5 años<sup>42</sup>. En el mismo año, un estudio francés objetivó la estabilización de la función pulmonar y de la presión media de la arteria pulmonar en 9 pacientes con tratamiento sustitutivo durante dos años<sup>43</sup>. En un estudio

piloto de un ensayo clínico en el ámbito europeo, en el que se pretende realizar mediciones diarias de espirometría, Dirksen et al<sup>44</sup> encontraron que los pacientes con placebo sufrían una caída anual en su FEV<sub>1</sub> hasta de 210 ml/año, mientras que la máxima caída en el grupo de tratamiento activo fue de 60 ml/año. Las diferencias no fueron significativas ( $p > 0,1$ ), probablemente debido a que los datos correspondían a 5 pacientes seguidos durante un año, cuando el estudio estaba diseñado para 30 valorados durante 3 años. Más adelante, Barker et al<sup>45</sup> comunicaron, en 14 pacientes que sufrían una pérdida continuada de FEV<sub>1</sub> durante dos años de seguimiento, que, tras instaurar el tratamiento sustitutivo, 12 de ellos estabilizaron su función pulmonar y sufrieron un menor número de agudizaciones durante un período de seguimiento de 3 años. En España las primeras experiencias con el tratamiento sustitutivo se iniciaron en 1989<sup>46</sup>. Desde entonces se ha publicado el estudio de una serie de pacientes con tratamiento sustitutivo en la que se observó la estabilización de su función pulmonar, definida por una pérdida inferior a 40 ml/año durante un período entre 2 y 4 años en 11 de los 13 pacientes estudiados<sup>47</sup>, mientras que 3 seguían presentando una pérdida de función pulmonar igual o superior a 55 ml/año; es lo que hemos denominado como pacientes "no respondedores"<sup>48</sup>. Esta experiencia es prácticamente idéntica a la de Schwaiblmair et al<sup>49</sup> que, en su serie de 20 pacientes seguidos durante 3 años, han observado una pérdida media de FEV<sub>1</sub> de 35 ml/año, similar a la de la población normal no fumadora de su misma edad<sup>50</sup> y similar también a la de la población PiZZ que nunca ha fumado y que no está formada por casos índice, pero muy inferior a la que presentan los PiZZ ex fumadores (52 ml/año) o los no fumadores casos índice (hasta 165 ml/año)<sup>24,25</sup>.

Pero tal vez los resultados más relevantes los aportan publicaciones recientes de amplias series de pacientes con y sin tratamiento sustitutivo. En Europa, destaca la experiencia en Alemania, con un programa de tratamiento que incluye más de 400 pacientes seguidos durante una media de 38 meses. El declive medio del FEV<sub>1</sub> fue de 57 ml/año para el total de los pacientes, de 35 ml/año en aquellos con un FEV<sub>1</sub> < 30% y de 64 ml/año en los que tenían un FEV<sub>1</sub> = 30-65%<sup>51</sup>. Este efecto puede ser debido a una "censura por la derecha", ya que los individuos más graves y con un rápido deterioro del FEV<sub>1</sub> tienen mayor probabilidad de fallecer o de recibir un trasplante pulmonar. Esta caída del FEV<sub>1</sub> corresponde aproximadamente a la mitad de la observada en los casos índice no tratados<sup>15,24</sup>. Si bien estos resultados son similares a los de la cohorte danesa de pacientes sin tratamiento que habían dejado de fumar (59 ml/año de declive), hay que tener en cuenta que no son comparables en cuanto a datos demográficos, tiempo de seguimiento o número de medidas de función pulmonar<sup>24</sup>. Esto se pone de manifiesto en un análisis posterior, que evaluó el efecto del tratamiento sustitutivo de ambas cohortes, estableciéndose tiempos de seguimiento similares y datos demográficos basales comparables. En este caso el efecto del tratamiento fue significativo, con un declive de 53 ml/año en los pacientes tratados y

de 75 ml/año en los no tratados ( $p = 0,02$ ). El efecto fue más relevante en los pacientes con un FEV<sub>1</sub> entre el 31 y el 65% del teórico<sup>52</sup>.

El registro de los EE.UU. (National Heart Blood and Lung Institute -NHLBI Registry-) siguió un total de 1.048 individuos, con y sin tratamiento sustitutivo, y observó que la edad, el FEV<sub>1</sub> y el no recibir tratamiento sustitutivo se asociaban significativamente a la mortalidad<sup>53</sup>. El declive anual del FEV<sub>1</sub> se situó en una media de 54 ml/año, pero el sexo masculino, una edad entre 30 y 44 años, el tabaquismo activo, un FEV<sub>1</sub> entre 35 y 79% o una prueba broncodilatadora positiva eran, todos ellos, factores de mal pronóstico para una pérdida acelerada de función pulmonar. Como en el estudio europeo, se encontraron diferencias significativas en la caída del FEV<sub>1</sub> entre los tratados y los no tratados en el grupo con FEV<sub>1</sub> de 35-49%<sup>53</sup>. En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos en los principales estudios que analizan la pérdida del FEV<sub>1</sub> a lo largo del tiempo en cohortes de pacientes con déficit de AAT con y sin tratamiento sustitutivo.

Lo que parece evidente es que en todas las series existe un porcentaje pequeño de pacientes "no respondedores", aproximadamente un 10-15%. Probablemente esto se debe a que la aproximación actual de administrar una dosis idéntica a todos los pacientes es incorrecta. Seguramente los enfermos con frecuentes agudizaciones o con bronquiectasias, por ejemplo, precisan dosis más elevadas o dosis suplementarias, al igual que ocurre en los pacientes en tratamiento con gammaglobulinas<sup>54</sup>, ya que se ha demostrado que las infecciones respiratorias se asocian a un incremento en el número y la actividad de los neutrófilos en las vías aéreas inferiores, a una sobrecarga de proteasas, a un incremento en la destrucción pulmonar<sup>55-57</sup> y a una pérdida acelerada de función pulmonar, incluso en los enfermos que están recibiendo tratamiento sustitutivo<sup>58</sup>. La inclusión de pacientes con estas características en los estudios de seguimiento puede ser una de las causas de la dispersión de resultados observada.

Otra posibilidad terapéutica en estos pacientes podría ser la cirugía de reducción de volumen, pero estudios iniciales han demostrado una peor evolución en los sometidos a esta intervención por déficit de AAT que en los afectados por enfisema tabáquico<sup>59</sup>. Probablemente esto se debe a las diferentes características del enfisema, que en los pacientes con déficit suele ser de predominio basal y panacinar. Además, hay que tener en cuenta que si bien no existen estudios controlados sobre la eficacia a largo plazo del tratamiento sustitutivo, tampoco los hay sobre la eficacia en estos pacientes de la cirugía de reducción, a pesar de su amplia e incontrolada aplicación<sup>60</sup>, por lo que no sería defendible priorizar este tratamiento sobre el anterior.

El tratamiento sustitutivo tiene una incidencia muy baja de efectos adversos, que además suelen ser de escasa entidad. Wencker et al<sup>51</sup>, en 58.000 infusiones, relatan 124 reacciones adversas. Las más frecuentes fueron fiebre y escalofríos o náuseas y vómitos. Tan sólo 3 de 443 pacientes tuvieron que dejar el tratamiento sustitutivo por recurrencia de los síntomas. No obstante, reciente-

TABLA I  
Caída del FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$  FEV<sub>1</sub>) en series de individuos PiZZ casos índice, no índice, con y sin tratamiento sustitutivo

Población	Referencia	Año	Grupos	n	Duración seguimiento (meses)	$\Delta$ FEV <sub>1</sub> (ml/año)
PiZZ índice y no índice	Buist et al <sup>75</sup>	1983	FEV <sub>1</sub> < 30%	52	NR	45 ± 8
			30-65%	30	NR	111 ± 102
			>65%	22	NR	42 ± 52
PiZZ índice y no índice	Janus et al <sup>16</sup>	1985	Ex fumadores	7	6	79 ± 38
			Fumadores	8	6	316 ± 80
PiZZ índice	Brantly et al <sup>76</sup>	1988	Global	24	32	51 ± 82
			FEV <sub>1</sub> < 30%	17	35	51 ± 81
			30-65%	5	25	40 ± 109
			> 65%	2	23	71 ± 5
PiZZ índice y no índice	Wu y Eriksson <sup>15</sup>	1988		60	36	93 ± 143
PiZZ índice y no índice	Seersholm et al <sup>24</sup>	1995	Global	161	NR	81 ± 94
			Índice	113	NR	88 ± 99
			No índice	48	NR	63 ± 87
			Fumadores	43	NR	132 ± 105
			Ex fumadores	100	NR	58 ± 80
			No fumadores	18	NR	86 ± 107
			No fumadores y no índice	11	NR	36 ± 50
PiZZ índice en tratamiento	Schwaiblmair et al <sup>49</sup>	1997	Global	20	36	35
			FEV <sub>1</sub> < 35%	7	36	31
			>35%	13	36	38
PiZZ índice en tratamiento	Miravittles <sup>48</sup>	1998		17	43	33 ± 21
PiZZ con y sin tratamiento	Seersholm et al <sup>52</sup>	1998	Tratados	198	39	53 ± 37
			FEV <sub>1</sub> < 30%	75	39	24 ± 23
			30-65%	112	39	61 ± 25
			>65%	11	39	162 ± 28
			No tratados	97	70	74 ± 59
			FEV <sub>1</sub> < 30%	27	70	31 ± 36
			30-65%	58	70	83 ± 49
> 65%	12	70	140 ± 83			
PiZZ índice en tratamiento	Wencker et al <sup>51</sup>	1998	Global	287	38	57 ± 31
			FEV <sub>1</sub> < 30%	108	NR	35 ± 21
			30-65%	164	NR	64 ± 26
PiZZ con y sin tratamiento	NHLBI <sup>51</sup>	1998	Global	927	42-84	54 ± 2
			Fumadores	22	42-84	108 ± 15
			Ex fumadores	697	42-84	52 ± 2
			No fumadores	208	42-84	57 ± 4
			FEV <sub>1</sub> < 35%	460	42-84	44 ± 3
			35-50%	176	42-84	72 ± 4
			Tratados	141	42-84	74 ± 105
			No tratados	26	42-84	94 ± 79
			51-80%	118	42-84	76 ± 5

mente se ha publicado la posibilidad de reacciones anafiláticas a la proteína AAT infundida<sup>61</sup>, lo que hace recomendable su administración en un hospital de día.

En conclusión, los resultados existentes sobre amplias cohortes de pacientes, con y sin tratamiento sustitutivo, evidencian un efecto protector de la terapia sustitativa, especialmente en los pacientes con un FEV<sub>1</sub> entre 30 y 60%. No se ha demostrado efectividad en los casos con FEV<sub>1</sub> > 60%, debido a que el número de pacientes diagnosticados de déficit de AAT y en tratamiento con estas cifras de FEV<sub>1</sub> es muy pequeño (tan sólo 15 de 443 pacientes en el registro alemán<sup>51</sup>). En los pacientes con un FEV<sub>1</sub> < 30%, su supervivencia limitada o la realización de un trasplante pulmonar hace difícil un seguimiento prolongado que permita observar los efectos del tratamiento sustitutivo a largo plazo.

### Registros de pacientes con déficit de AAT

Ante la escasa prevalencia del déficit de AAT, surgió la necesidad de acumular información derivada del estudio de grupos de pacientes con esta enfermedad. En este sentido, el Registro Danés se fundó en 1978 y en 1994 incluía más de 500 individuos<sup>23</sup>. También en Suecia, país pionero en el estudio del déficit, el Registro se fundó en 1991 y en diciembre de 1994 incluía 665 individuos<sup>20</sup>. Sin embargo, el mayor interés por los registros se inició con la disponibilidad del tratamiento sustitutivo, ya que muy pronto se llegó a la conclusión de que no se podría realizar un ensayo clínico sobre la eficacia a largo plazo del tratamiento<sup>37</sup>. En este contexto, algunos registros aparecieron como una alternativa a este ensayo al comparar la evolución de amplias cohortes con y sin tratamiento

sustitutivo<sup>51,52,62,63</sup>. Los principales registros creados con esta finalidad fueron el alemán, que se inició en 1989 y que en 1995 recogía información de 443 pacientes de 25 centros<sup>51</sup>, y el registro del NHLBI, iniciado en 1988 y que incluyó 1.129 pacientes hasta octubre de 1992, procedentes de 37 centros de los EE.UU. y Canadá<sup>63</sup>.

En 1997 se constituyó el AAT Deficiency International Registry (AIR) como una iniciativa europea auspiciada por la European Respiratory Society (ERS), pero de alcance más amplio, ya que junto a países europeos, como Gran Bretaña, Suecia, Dinamarca, Holanda, España, Italia, Suiza y Alemania, incluye también representantes de Nueva Zelanda, Australia, Sudáfrica y Canadá<sup>64</sup>. Es posible que este registro sea la plataforma de amplias iniciativas destinadas a conocer mejor la historia natural de la enfermedad y, tal vez, el estímulo para realizar ensayos clínicos definitivos sobre la eficacia del tratamiento sustitutivo.

### Registro Español de pacientes con déficit de AAT

El Registro Español se fundó en 1993<sup>65</sup>. Sin embargo, debido al pequeño número de pacientes que se esperaba reclutar, no nació con el objetivo de ser una alternativa a los ensayos clínicos para conocer la eficacia del tratamiento, sino que sus propósitos iniciales fueron: *a*) conocer las características y la frecuencia del déficit de AAT en España; *b*) establecer normativas adaptadas a nuestro país sobre el tratamiento y el seguimiento de pacientes con el déficit; *c*) ofrecer información a los médicos que tratan a estos pacientes en toda España; *d*) incrementar el conocimiento y el interés por esta “no tan rara” enfermedad e intentar disminuir el infradiagnóstico o el retraso en el conocimiento del déficit, y *e*) ofrecer soporte técnico para la determinación del fenotipo Pi y, si es necesario, del genotipo en los individuos con sospecha de déficit de AAT.

Desde su origen, el Registro es un grupo de trabajo del Área IRTS (Insuficiencia Respiratoria y Trastornos de Sueño) de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica). La organización se ha publicado recientemente<sup>66</sup> y la componen dos coordinadores (MM y RV), un comité asesor y 64 centros participantes distribuidos por toda España y Andorra.

La base de datos se encuentra en el centro coordinador, en el que también está el laboratorio central (RJ), que ofrece la posibilidad de determinar el fenotipo Pi y, en casos especiales, el genotipo mediante secuenciación del ADN. La lista completa de participantes en el Registro se presenta en el anexo.

Para ser incluido en el Registro un paciente debe tener concentraciones de AAT en suero inferiores al 35% de las consideradas normales (< 50 mg/dl o < 11  $\mu$ M) y fenotipo PiZZ u otras variantes deficientes de forma homocigota.

El Registro recoge también información acerca de la evolución funcional, la frecuencia del tratamiento sustitutivo y la posible aparición de efectos adversos con este tratamiento. El Comité Asesor se reúne periódicamente para evaluar y analizar la evolución de la base de datos del Registro y actualizar las normativas referentes al tratamiento y al seguimiento.

Por último, vale la pena señalar que en Europa, junto a España, únicamente Alemania, Dinamarca y Suecia poseen un Registro Nacional constituido, mientras que el Reino Unido, Holanda, Suiza e Italia están realizando grandes esfuerzos para fundar uno<sup>67</sup>.

### Situación actual del Registro Español

Desde su fundación en 1993, el Registro ha incluido un total de 244 pacientes, de los que 6 han fallecido y 5 han recibido un trasplante pulmonar hasta enero de 1999. Las características de los pacientes se han descrito recientemente<sup>66</sup>. La mayoría son varones, en la cuarta o quinta década de la vida, con antecedentes de hábito tabáquico y casos índice. Sólo un 17% se ha diagnosticado por un estudio familiar. Un 55% recibe o ha recibido, en algún momento, tratamiento sustitutivo. Esta descripción es similar a la del Registro del NHLBI, en el que los casos no índice representan el 28%<sup>63</sup>, pero está muy por debajo del Registro Danés en el que constituyen casi la mitad de los inscritos<sup>23</sup>.

Por la frecuencia génica demostrada en España se esperarían unos 8.400 individuos PiZZ, con una prevalencia estimada de 22/100.000, pero el número de registrados es tan sólo 0,58/100.000, oscilando entre 0, en tres comunidades (Murcia, Baleares y La Rioja), o 0,08/100.000 en Valencia, hasta 3/100.000 en Cantabria o Asturias, lo que representa globalmente sólo el 2,6% del total de individuos esperados. Este porcentaje es intermedio entre el del Registro del NHLBI<sup>63</sup> y otros como el danés, que incluye el 28% del número estimado de individuos deficitarios entre 30 y 59 años de edad<sup>23</sup>.

Las diferencias observadas entre comunidades autónomas no pueden atribuirse a diferencias en la frecuencia génica<sup>8,68,69</sup> o hábito tabáquico, sino que es más probable que se deban a la existencia de equipos médicos interesados o no en el diagnóstico de esta enfermedad. Incluso hoy día, muchos pacientes con enfisema de inicio precoz debido al déficit pueden ser incorrectamente diagnosticados, durante muchos años, de enfermedad debida únicamente al tabaco, hasta que el diagnóstico final se realiza, en el mejor de los casos, en estadios muy avanzados. En una serie nacional el retraso medio en el diagnóstico fue de 10 años (intervalo = 3-22 años), a pesar de que la media de edad de los pacientes era tan sólo de 46 años y su FEV<sub>1</sub> medio de 0,800 l<sup>47</sup>. Por este motivo puede ser muy interesante informar a los médicos de atención primaria de la importancia de algunas determinaciones bioquímicas básicas, como el proteograma sérico, que puede ser de gran ayuda para el cribado del déficit<sup>70</sup>.

La mayoría de los pacientes recibe tratamiento sustitutivo en pauta de 180 mg/kg de peso cada 21 días, según las recomendaciones del Registro<sup>65</sup>. Esta pauta se adoptó debido a que en España casi todos los pacientes se tratan en un hospital de día, al contrario de lo que sucede en otros países, como Alemania, donde está muy extendida la administración a domicilio por el médico de cabecera<sup>51</sup>. También hay que tener en cuenta que muchos enfermos siguen una vida laboralmente activa y otros dependen de sus familiares para acudir al hospital,

por lo que intervalos semanales o bisemanales son difíciles de aceptar por muchos pacientes. La eficacia bioquímica del tratamiento para conseguir concentraciones séricas de AAT superiores a las consideradas protectoras se ha demostrado para el intervalo semanal<sup>32,35</sup>. En cambio, la eficacia de otras pautas es tema de debate. Algunos autores han encontrado valores adecuados de AAT sérica en pautas bisemanales<sup>71</sup>, mientras que otros sostienen que el intervalo es excesivamente largo<sup>72</sup>. Hubbard et al<sup>34</sup> señalaron que, tras la infusión de 250 mg/kg de AAT, las concentraciones séricas se mantenían sobre los 80 mg/dl durante aproximadamente 21 días. Si se tiene en cuenta la farmacocinética de la AAT infundida, con una caída rápida de sus valores séricos durante los primeros días, seguida de una fase de eliminación lenta proporcional a su concentración, parece más razonable reducir el intervalo entre administraciones que aumentar la dosis total<sup>72</sup>. Por este motivo, el Registro recomendó la dosis de 180 mg/kg cada 21 días, dosis utilizada también en otros estudios<sup>45,65</sup>.

Los criterios para recibir tratamiento sustitutivo fueron instaurados por el Registro siguiendo normativas internacionales<sup>33,73</sup>. Sin embargo, la decisión de tratar dependía siempre del médico responsable del enfermo. En diciembre de 1997 estaban recibiendo tratamiento 123

TABLA II  
Lista de espera de tratamiento sustitutivo  
con alfa-1-antitripsina

Edad	Sexo	FEV <sub>1</sub> (%)	Ciudad	Fecha de inclusión en lista
39	M	940 (33)	Asturias	1/99
51	V	1.700 (47)	Barcelona	1/99
41	M	1.720 (57)	Tenerife	12/98
53	V	1.160	Navarra	12/98
-	-	-	Navarra	12/98
41	V	1.200 (31)	Lugo	12/98
66	V	900 (26)	Málaga	12/98
41	V	720	Madrid	12/98
-	V	-	Madrid	12/98
50	M	1.240 (41)	Guadalajara	12/98
45	V	(40)	Tenerife	11/98
40	V	(39)	Tenerife	11/98
76	V	700	Tenerife	11/98
48	V	(30)	Tenerife	11/98
39	M	(53)	Tenerife	11/98
50	V	1.440 (42)	Móstoles	11/98
43	M	1.750 (65)	Asturias	10/98
49	V	940 (27)	Asturias	10/98
46	M	1.360 (53)	Getafe	9/98
-	V	-	Zaragoza	9/98
44	V	1.270 (35)	Asturias	6/98
-	V	-	Vigo	6/98
47	V	1.390 (42)	Barcelona	4/98
49	V	1.190 (34)	Barcelona	4/98
60	V	1.400 (52)	Jaén	4/98
47	V	831 (21)	Pontevedra	3/98
48	V	1.330	Segovia	2/98
57	M	1.080 (46)	A Coruña	11/97
57	V	1.480 (48)	Vitoria	11/97
47	V	1.530 (43)	Málaga	9/97
65	M	1.500	Santiago	3/97
59	V	800	A Coruña	3/97
52	V	840 (26)	A Coruña	3/97
48	V	1.670 (44)	Sabadell	11/96

pacientes, de los que 12 no estaban registrados y al menos cinco de los registrados no cumplían los criterios. En ese momento, por motivos ajenos al Registro y a la empresa productora, surgió un problema grave de abastecimiento de AAT de ámbito mundial<sup>74</sup>, lo que condicionó la falta total de suministro durante cuatro meses, debido a que la AAT para infusión endovenosa es un tratamiento huérfano. Desde la primavera de 1998 se dispone de AAT para infusión, pero en cantidades que corresponden aproximadamente a un 50% de las necesidades totales de los pacientes españoles. Por este motivo, el Registro instauró unos criterios de tratamiento más estrictos, siguiendo la pauta del grupo de trabajo de la ERS. El punto principal de estos criterios es la no aceptación de ningún tratamiento nuevo hasta la normalización del suministro, que presumiblemente no se producirá durante 1999 ni, tal vez, durante el 2000. Esta situación ha generado una lista de espera para el tratamiento que, en febrero de 1999, incluye 34 pacientes (tabla 2). De la observación de la tabla se desprende que la mayoría de los pacientes tienen edades comprendidas entre 40 y 59 años, pero ya con una alteración importante de su función pulmonar, con un FEV<sub>1</sub> en su mayoría entre el 25 y el 50%. Según los datos recogidos del registro americano del NHLBI estos pacientes son los de mayor riesgo de rápida evolución del enfisema<sup>53</sup>. Por este motivo es importante adoptar todas las medidas para intentar suministrar tratamiento a estos pacientes en el plazo más breve posible.

Tras la adopción de las nuevas normativas, 81 pacientes fueron autorizados a recibir tratamiento durante 1998 (un 66% de los tratados durante 1997). Para el año 1999 se mantendrán los mismos criterios, pero si se tiene en cuenta que en el año 1999 el tratamiento se ha iniciado en enero, mientras que en 1998 se inició, para todos, en marzo-abril, esto significa que es previsible que, al final del verano o al inicio del otoño, se haya agotado todo el producto disponible en España. A la luz de la evidencia existente parece científicamente más correcto tratar a los pacientes que más se pueden beneficiar de la infusión de AAT durante el tiempo que sea posible a las dosis plenas recomendadas. En cambio, no existe justificación para otras actitudes, como intentar disminuir las dosis para prolongar el tiempo total de tratamiento, pues se estarían provocando concentraciones de fármaco subóptimas y, probablemente, sin efecto biológico protector.

Es voluntad del Registro velar para que todos los pacientes españoles que cumplan con los criterios de tratamiento puedan recibirlo. Sin embargo, la dificultad en la manufactura y su limitada disponibilidad hacen que, por el momento, sea difícil prever cuándo se podrá normalizar la situación. Mientras, el Registro se ha unido a diversas iniciativas internacionales destinadas a conocer mejor los detalles de la enfermedad y a conseguir la mejor y más equitativa distribución posible del fármaco disponible en la actualidad.

Por último, el Registro debe intentar transmitir las normativas y recomendaciones dictadas por organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, que, entre otras cosas, en su última circular dedicada al déficit de AAT, recomienda que a todos los

pacientes con EPOC, así como a todos los adultos o adolescentes con asma, se les determine al menos en una ocasión las concentraciones séricas de AAT<sup>73</sup>. También indica que existen muchos interrogantes sobre factores pronósticos, además del tabaco, o sobre los aspectos fisiopatológicos del enfisema por déficit de AAT<sup>73</sup>. Sin duda, iniciativas como los registros nacionales e internacionales son la única posibilidad de reclutar un número suficiente de pacientes para avanzar en el conocimiento de esta "no tan rara" enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD. The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. *Chest* 1989; 95: 196-208.
- Miravittles M, Vidal R, de Gracia J. Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. Situación actual y nuevas perspectivas para el tratamiento. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 296-302.
- Carell RW. The molecular structure and pathology of alpha-1-antitrypsin. *Lung* 1990; 168 (Supl): 530-534.
- DeCroux S, Kambh MI, Ferrell RE. Population genetics of alpha-1-antitrypsin polymorphism in US whites, US blacks and African blacks. *Hum Hered* 1991; 41: 215-221.
- Yuasa I, Suenaga K, Gotoh Y, Yokoyama N, Okada K. PI (alpha-1-antitrypsin) polymorphism in the Japanese: confirmation of PI\*M4 and description of new PI variants. *Hum Genet* 1984; 67: 209-212.
- Beckman G, Beckman L, Nordenson I. Alpha-1-antitrypsin phenotypes in Northern Sweden. *Hum Hered* 1980; 30: 129-135.
- Thymann M. Distribution of alpha-1-antitrypsin phenotypes in Denmark determined by separator isoelectric focusing in agarose gel. *Hum Hered* 1986; 36: 19-23.
- Vidal R, Miravittles M, Jardí R, Torrella M, Rodríguez-Frías F, Moral P, Vagué J. Estudio de la frecuencia de los diferentes fenotipos de la alfa-1-antitripsina en una población de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 211-214.
- Hutchinson DCS. The epidemiology of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lung* 1990; 168 (Supl): 535-542.
- Ogushi F, Hubbard RC, Fells CA, Casolaro A, Curiel DT, Brantly ML, Crystal RG. Evaluation of the S-type of alpha-1-antitrypsin as an in vivo and in vitro inhibitor of neutrophil elastase. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 364-370.
- López-Abadía I, Bandrés F, Jaqueti J, Chicharro L. Asociación de fenotipos infrecuentes con déficit parciales de alfa-1-antitripsina. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 398.
- Jardí R, Rodríguez-Frías F, Casas F, Cotrina M, Vidal R, Miravittles M, Pascual C. Caracterización molecular de dos variantes deficitarias de la alfa-1-antitripsina: PIMpalermo y PIPlovel. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 463-466.
- Jardí R, Rodríguez F, Miravittles M, Vidal R, Cotrina M, Quer J, Pascual C, Weidinger S. Identification and molecular characterization of the new alpha-1-antitrypsin deficient allele PI Y barcelona (Asp256-Val and Pro391-His). *Human Mutation, Mutation in brief# 174* (1998) Online.
- Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha-1-antitrypsin deficiency PiZ. *Acta Med Scand* 1978; 204: 343-351.
- Wu MC, Eriksson S. Lung function, smoking and survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency, PiZZ. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 1.157-1.165.
- Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985; 1: 152-154.
- Silverman EK, Pierce JA, Province MA, Rao DC, Campbell EJ. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med* 1989; 111: 982-991.
- Tobin MJ, Cook PJL, Hutchinson CS. Alpha-1-antitrypsin deficiency: The clinical and physiological features in subjects homozygous for Pi type Z. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 14-27.
- Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1998; 53: 939-943.
- Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1997; 52: 244-248.
- Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 1998; 53: 265-268.
- Miravittles M, de Gracia J, Rodrigo MJ, Cruz MJ, Vendrell M, Vidal R et al. Specific antibody response against the 23-valent pneumococcal vaccine in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency with and without bronchiectasis. *Chest* 1999 (en prensa).
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax* 1994; 94: 695-698.
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1.922-1.925.
- Seersholm N, Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 369-373.
- Seersholm N, Dirksen A, Kok-Jensen A. Airways obstruction and two year survival in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 1994; 7: 1.985-1.987.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prevision of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1.187-1.191.
- Seersholm N. Body mass index and mortality in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med* 1997; 91: 77-82.
- Snider GL. Pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Ann Intern Med* 1989; 111: 957-958.
- Moser KM, Smith RM, Spragg RJ, Tisi GM. Intravenous administration of alpha-1-proteinase inhibitor in patients of PiZ and PiM phenotype. *Am J Med* 1988; 84 (Supl 6A): 70-74.
- Wewers MD, Casolaro MA, Crystal RG. Comparison of alpha-1-antitrypsin levels and antineutrophil elastase capacity of blood and lung in a patient with the alpha-1-antitrypsin phenotype null-null before and during alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 539-543.
- 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: 1.055-1.062.
- American Thoracic Society. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.494-1.497.
- Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety on monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 1988; 260: 1.259-1.264.
- Stone PJ, Morris III TA, Franzblau C, Snider GL. Preliminary evidence that augmentation therapy diminishes degradation of cross-linked elastin in alpha-1-antitrypsin-deficient humans. *Respiration* 1995; 62: 76-79.
- Gottlieb DJ, Stone PJ, Sparrow D, Gale ME, Weiss ST, Snider GL et al. Urinary desmosine excretion in smokers with and without rapid decline of lung function: The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1.290-1.295.
- Anthonisen N. Design of a clinical trial to test a treatment of the underlying cause of emphysema. *Ann NY Acad Sci* 1991; 624 (Supl): 31-34.
- 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: 427-433.
- Manresa F. Evolución del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina [carta]. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 371.
- Bhagat R, Swystun VA, Cockcroft DW. Clinical trials needed for alpha-1-antitrypsin replacement therapy. *Chest* 1995; 108: 586-587.
- Hutchinson DCS, Hughes MD. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy: will its efficacy ever be proved? *Eur Respir J* 1997; 10: 2.191-2.193.
- Konietzko N. Alpha-1-antitrypsin substitution-treatment or prevention of emphysema. *Lung* 1990; 168 (Supl): 592-598.
- Carles P, Constans J, Pujazon MC, Arnaud J, Lauque D, Goude-mand M. Bilan à deux ans du traitement substitutif de l'emphysema PiZZ par l'alpha-1-antitrypsine. Neuf cas. *Presse Méd* 1990; 19: 514-518.
- Dirksen A, Madsen F, Ulrik CS, Kok-Jensen A, Heckscher T, Vis-kum K et al. A randomized placebo-controlled pilot study of alpha-1-protease inhibitor replacement therapy monitored by daily spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 325A.



45. Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist S. Replacement therapy for hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest* 1994; 105: 1.406-1.410.
46. Vidal R, Miravittles M, De Gracia X, Gallego B, Morell F. Tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 180-182.
47. Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, de Gracia J. Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 479-484.
48. Miravittles M. ¿Debemos administrar tratamiento sustitutivo a los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina? *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 109-111.
49. Schwaiblmair M, Volgemeier C, Fruhmann G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Three-year follow-up. *Respiration* 1997; 64: 10-15.
50. Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE, Knudson RJ. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 974-980.
51. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N, for the Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha-1-AT study group. Long-term treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha-1-antitrypsin. *Eur Respir J* 1998; 11: 428-433.
52. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N, for the Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha-1-AT study group. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J* 1997; 10: 2.260-2.263.
53. 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.
54. De Gracia J, Vendrell M, Guarnier L, Vidal R, Miravittles M, Mayordomo C et al. Utilización de gammaglobulina humana en el tratamiento de la inmunodeficiencia común variable. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 201-206.
55. Wallaert B, Gressier B, Marquette CH, Gosset P, Remy-Jardin M, Mizon J et al. Inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor by alveolar inflammatory cells from smoking patients with or without emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1.537-1.543.
56. Yoshioka A, Betsuyaku T, Nishimura M, Miyamoto K, Kondo T, Kawakami Y. Excessive neutrophil elastase in bronchoalveolar lavage fluid in subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2.127-2.132.
57. Kosmas EN, Zorpidou D, Vassilareas V, Roussou T, Michaelides S. Decreased C4 complement component serum levels correlate with the degree of emphysema in patients with chronic bronchitis. *Chest* 1997; 112: 341-347.
58. Wencker M, Denker J, Konietzko N. Serial measurements of FEV1 over 12 years in a patient with alpha-1-protease inhibitor deficiency: influence of augmentation therapy and infections. *Respiration* 1994; 61: 195-198.
59. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, Theegarten D, Stamatis G. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha-1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12: 1.028-1.032.
60. Huizenga HF, Ramsey SD, Albert RK. Estimated growth of lung volume reduction surgery among Medicare enrollees. *Chest* 1998; 114: 1.583-1.587.
61. Meyer FJ, Wencker M, Teschler H, Steveling H, Sennkamp J, Costabel U et al. Acute allergic reaction and demonstration of specific IgE antibodies against alpha-1-protease inhibitor. *Eur Respir J* 1998; 12: 996-997.
62. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. A registry of patients with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. Design and methods. *Chest* 1994; 106: 1.223-1.232.
63. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UBS, Brantly ML, Schluchter MD et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997; 111: 394-403.
64. Wencker M, for the International Registry on alpha-1-antitrypsin deficiency. New formation of the international Registry on alpha-1-antitrypsin deficiency as a joint database of multiple national registries. *Eur Respir J* 1998; 12 (Supl 28): 382.
65. Vidal R, Miravittles M, y Grupo de Estudio del Déficit de Alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 299-302.
66. 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: 1.181-1.187.
67. Luisetti M, Balbi B, Massi G, Menicchi FM, Massobrio M, Baccaria M et al. Results of a program to detect alpha-1-antitrypsin deficiency in Italy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 383.
68. Fagerhol MK, Tenfjord OW. Serum Pi types in some European, American, Asian and African populations. *Acta Patol Microbiol Scand* 1968; 72: 601-608.
69. Andrés Puertas MJ, Arranz Peña ML. Valoración de fenotipos de alfa-1-antitripsina en Castilla-León: estudio en una población de recién nacidos. *Rev Clin Esp* 1989; 184: 106-108.
70. Miravittles M, Jardí R, Rodríguez-Frías F, Torrella M, Pelegrí D, Vidal R. Utilidad de la cuantificación de la banda alfa-1 del proteinograma sérico en el cribado del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 536-540.
71. Constans J, Carles P, Boneu A, Arnaud J, Tufenkji AE, Pujazon MC et al. Clinical pharmacokinetics of alpha-1-antitrypsin in homozygous PiZ deficient patients. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 161-168.
72. Barker AF, Iwata-Morgan I, Oveson L, Roussel R. Pharmacokinetic study of alpha-1-antitrypsin infusion in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997; 112: 607-613.
73. World Health Organization. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the WHO* 1997; 75: 397-415.
74. Horowitz ID. Alpha-1-proteinase inhibitor (human) shortage. *Chest* 1996; 110: 1.624-1.625.
75. Buist AS, Burrows B, Eriksson S, Mittman C, Wu M. The natural history of air-flow obstruction in PiZ emphysema. Report of a NHLBI workshop. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127 (Supl): 43-45.
76. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Falk RT, Wu M, Crystal RG. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 327-336.

#### Anexo

Albacete: M. Arévalo, R. Coloma; Alcalá de Henares (Madrid): M. Vázquez; Almería: A. Martínez; Andorra La Vella: J. Roig; Avilés (Asturias): J.M. García, A. Sánchez; Badajoz: J.M. Checa; Badalona (Barcelona): E. Fité, J. Izquierdo; Baracaldo (Vizcaya): B. Galdiz; Barcelona: R. Vidal, M. Miravittles, A. Torres, R. Jardí, F. Rodríguez-Frías; Cáceres: A. Sojo; Cádiz: C. García; Cartagena (Murcia): P. Berlinches; Ferrol (La Coruña): R. de los Reyes; Galdakao (Vizcaya): P. España; Getafe (Madrid): M.A. Juretschke, P. Andrés; Gijón (Asturias): T. Bazus; Girona: M. Rubio; Granada: F. Casas; Guadalajara: J.L. Izquierdo; Hondarribia (San Sebastián): J.F. Capellán; Huelva: F. Barragán; Jaén: B. Alcázar; A Coruña: C. Montero; Leganés (Madrid): M. Yoldi; Lugo: L.A. Pérez, J.L.S. del Cerro; Madrid: L. Maiz, J. Jareño, Rodríguez Nieto, F. Villegas, M.J. Chillón, L. Sánchez-Agudo, M. Martínez, B. Ortega, J. Gaudó, J. Lirio, G. Marín, F. Artalejo, M.C. Rodríguez de Guzmán, J.M. Carreras; Málaga: J.J. Martín, F. Espildora; Móstoles (Madrid): De Ramón y Casado; Orense: A. Rodríguez, A. González; Oviedo: J. Palicio, C. Escudero; Pamplona: F.J. Domínguez, J. Boldú; Ponferrada (León): S. Fernández; Pontevedra: A. Balloira, A. Pena, Álvarez; Puertollano (Ciudad Real): W. El Jawat; Riaño-Langreo (Asturias): I. Blanco; Sabadell (Barcelona): J. Such; Salamanca: J.M. González; Santander: R. Agüero; Santiago (A Coruña): R. Arias, L. Valdés; Santa Cruz de Tenerife: I. García; San Sebastián: P. de la Torre; Segovia: Cantera; Tarragona: J. Aguilar; Tenerife: Abreu; Teruel: J.A. Domingo; Torrelavega (Santander): A. Bustamante; Tremp (Lleida): J. Álvarez; Treviás (Asturias): J.E. Armengod; Valencia: V. Crescencio, J. Franco, G. Juan; Valladolid: A. Herrero; Vigo: J.C. Barros-Tizón, J.M. Barreiro, R. Bandrés, M. Jiménez, M. Núñez; Vitoria: J.L. Lobo, M. Pérez; Zaragoza: I. Herrero, C. Aguirre, J. Suárez Pinilla.