

¿Debemos administrar tratamiento sustitutivo a los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina?

M. Miravittles

Servicio de Neumología. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona.

Ante esta pregunta mi respuesta es decididamente sí, con la salvedad de que los pacientes cumplan los requisitos establecidos por el Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina (AAT)¹. ¿Cómo se puede llegar a esta conclusión? Fundamentalmente, por dos vías: la experimentación básica y la experiencia clínica. Idealmente deberían ser los resultados de ensayos clínicos controlados la prueba más concluyente para conocer la eficacia de la terapéutica sustitutiva, pero la naturaleza de la enfermedad hace necesarios un número de pacientes y un tiempo de seguimiento muy elevados² que implicarían un coste superior a los 100.000 millones de dólares (EE.UU.)³, claramente imposible de afrontar. Una iniciativa europea intentó simplificar el problema realizando espirometrías dos veces al día para reducir el número de pacientes y el tiempo de seguimiento⁴, no obstante, la gran variabilidad observada en las mediciones ha alterado los cálculos iniciales⁵ por lo que no se esperan resultados a corto o medio plazo.

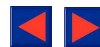
Después de aceptar la inexistencia de ensayos clínicos debemos repasar los dos factores previamente mencionados en que se basa la utilización del fármaco. En primer lugar, pertenece al campo de la lógica pensar que si una enfermedad está producida (o facilitada) por la carencia de una proteína, su administración exógena debe restablecer las condiciones presentes en las personas no deficitarias. En efecto, las primeras experiencias demostraron que la infusión intravenosa de AAT era eficaz en aumentar las concentraciones plasmáticas de la proteína, pero además aumentaban también sus concentraciones en el fluido alveolar y, lo que es más importante, incrementaba de forma paralela la actividad antielastasa del fluido recuperado mediante lavado broncoalveolar⁶⁻⁸. Este efecto se puede mantener durante períodos de al menos 3 semanas tras una infusión de 180-250 mg/kg de peso⁹; por tanto, es de esperar que dosis adecuadas administradas cada 21 días puedan convertir a una persona con déficit de AAT en "no defi-

citaria" al restablecer su capacidad de defensa antiproteasa en las vías respiratorias inferiores. Otra evidencia de la acción protectora de la AAT infundida la obtuvieron Stone et al¹⁰ al demostrar 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 viene reforzada por estudios recientes que demuestran que la concentración de desmosina urinaria es un excelente marcador del daño pulmonar, que incluso correlaciona de forma directa con la pérdida anual de FEV₁¹¹.

Además de estos estudios experimentales, existe cada vez mayor evidencia clínica de la eficacia del tratamiento sustitutivo para frenar la progresión del enfisema. La Food and Drug Administration¹² autorizó la utilización de la AAT intravenosa en 1987 y en España¹³ el primer protocolo de tratamiento se inició en 1989. Ya en 1990 Konietzko¹⁴ comunicó que en una serie inicial de 15 pacientes con 5 años de seguimiento no había observado disminución del FEV₁. 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 en tratamiento sustitutivo durante 2 años¹⁵. En el estudio piloto del ensayo clínico europeo previamente citado, Dirksen et al⁴ informaron que los pacientes con placebo sufrían un descenso anual de hasta 210 ml/año de FEV₁, mientras que el máximo descenso 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 corresponden a 5 pacientes durante un año, cuando el estudio estaba diseñado para 30 durante 3 años. Más adelante Barker et al¹⁶ informaron que en 14 pacientes que sufrían una pérdida continuada de FEV₁ durante 2 años de seguimiento, tras instaurar el tratamiento, 12 estabilizaron su función pulmonar durante un período de seguimiento de 3 años. Nuestro grupo ha observado unos resultados similares: de los 13 pacientes informados en 1994, 11 tenían un seguimiento superior a un año y ocho habían estabilizado su función pulmonar durante un período de entre 2 y 4 años, mientras que 3 pacientes seguían presentando una pérdida de función pulmonar de 100 ml FEV₁/año¹⁷. Nuestra experiencia actual es de 27 pacientes (datos no publicados), 17 de ellos siguen o han se-

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.
Servicio de Neumología. Hospital General Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona.

Recibido: 28-10-97; aceptado para su publicación: 4-11-97.
(Arch Bronconeumol 1998; 34: 109-111)



guido tratamiento sustitutivo y el seguimiento medio es de 43 meses. La pérdida anual media de FEV₁ de la serie es de tan sólo 33 ml/año, aunque existen 3 pacientes que podríamos denominar "no respondedores" que pierden más de 55 ml/año. Nuestros resultados son prácticamente idénticos a los de Schwaiblmair et al¹⁸, que en su serie de 20 pacientes seguidos durante 3 años, observan una pérdida media de FEV₁ de 35 ml/año, similar a la de la población normal no fumadora de su misma edad¹⁹. A lo largo de 1998 probablemente aparecerán resultados del seguimiento de los registros danés, alemán y norteamericano²⁰, que engloban en conjunto cerca de 2.000 pacientes con y sin tratamiento sustitutivo. Es de esperar que confirmen los resultados observados en las series más modestas; en este sentido, se han hecho públicos resultados preliminares del registro de los EE.UU. que han encontrado diferencias significativas en la evolución del FEV₁ a favor del tratamiento entre aquellos pacientes con un FEV₁ entre 30-50% del teórico (Stoller JK. Ponencia en la ATS International Conference. Nueva Orleans, 13 de mayo de 1996).

Lo que parece evidente es que en todas las series existe un porcentaje pequeño, aproximadamente un 10-15% de pacientes "no respondedores". Probablemente se deba a que la aproximación actual de administrar una dosis idéntica a todos los pacientes sea incorrecta, seguramente aquellos con frecuentes agudizaciones o con bronquiectasias, por ejemplo, precisen dosis más elevadas o dosis suplementarias, al igual que ocurre en los pacientes en tratamiento con gammaglobulinas²¹, ya que se ha demostrado que las infecciones 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 pulmonar²²⁻²⁴ y a una pérdida acelerada de función pulmonar, incluso en pacientes que están recibiendo tratamiento sustitutivo²⁵.

Un problema importante es identificar a las personas que pueden beneficiarse del tratamiento. Se ha demostrado que los individuos asintomáticos, no fumadores, detectados en estudios familiares o poblacionales (casos no índice) tienen una expectativa de vida similar a la de la población general y no deben recibir tratamiento²⁶. En cambio, los pacientes diagnosticados por presentar alteración de la función pulmonar tienen una expectativa de vida claramente reducida²⁷ y por tanto deben tratarse^{1,12}.

Es obligado resaltar que el déficit de AAT es un proceso infradiagnosticado. Estudios poblacionales estiman que deben existir unos 8.000 pacientes en España²⁸, mientras que el registro español²⁹ recoge datos únicamente de cerca de 200. Si aceptamos el beneficio de la terapia, este infradiagnóstico comporta un serio perjuicio a un número importante de pacientes.

Un aspecto que con frecuencia esgrimen los detractores de la terapia sustitutiva es su elevado coste, cifrado aproximadamente en unos 2 millones de ptas. anuales por paciente. En primer lugar cabe decir que el coste no puede ser un argumento para cuestionar la eficacia, como se hace con frecuencia. Además, estudios realizados de coste-efectividad han demostrado que para una supuesta eficacia de tan sólo el 30% (presunción muy

conservadora), el coste por año de vida ganado con el tratamiento de AAT para un varón de 40 años sería de unos 50.000 dólares, algo inferior al de la cirugía de *bypass* coronario y bastante inferior al de la hemodiálisis³. En términos absolutos debemos considerar que existen en la actualidad 120 pacientes en tratamiento en España²⁹, lo que supone un coste total de unos 240 millones de ptas. anuales. Vale la pena compararlo con otra opción, cuyo precio nadie cuestiona, cuál es la cirugía de reducción de volumen en el enfisema, que puede costar entre 4-5 millones y que cada vez cuenta con más grupos que se dedican a su realización sin existir aún unos criterios de inclusión unánimemente aceptados ni conocer todavía cuál es la evolución de los pacientes a largo plazo³⁰.

En este contexto resulta cuanto menos curiosa la crítica existente hacia un tratamiento que tiene base científica experimental, resultados clínicos preliminares muy prometedores, afecta a un grupo reducidísimo de pacientes en los cuales es la única alternativa de tratamiento supuestamente "etiológico" y supone una parte ínfima de los 150.000 millones de ptas. que se estima que cuesta cada año la EPOC en España³¹. Realmente existen varias modalidades terapéuticas en neumología de base científica absolutamente dudosa y aplicación casi universal que no generan tanta autocritica, pero por problemas de espacio (y porque no es el tema) no me puedo extender en enumerarlas.

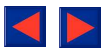
ADDENDUM

Tras la aceptación de este editorial ha aparecido un trabajo conjunto de los registros danés y alemán en el que se compara la evolución de 97 pacientes sin tratamiento sustitutivo con 198 que recibían dicho tratamiento. Se observa que el grupo tratado presenta un descenso de FEV₁ significativamente menor a lo largo del período de seguimiento, especialmente en los pacientes con un FEV₁ entre el 31-65% del teórico.

Seersholm N, Wencker M, Banik H, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Dirksen A, Madsen F, Ulrik CS, Kok-Jensen A, Heckscher T, Viskum 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.
5. Madsen F, Ulrik CS, Driksen A, Hansen KK, Nielsen NH, Frolund L et al. Patient-administered sequential spirometry in healthy volunteers and patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Res Med* 1996; 90: 131-138.



6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Konietzko N. Alpha-1-antitrypsin substitution treatment or prevention of emphysema. *Lung* 1990; 168 (Supl):592-598.
15. Carles P, Constans J, Pujazon MC, Arnaud J, Lauque D, Goude-mand M. Bilan à deux ans du traitement substitutif de l'emphysème PiZZ par l'alpha-1-antitrypsine. Neuf cas. *Presse Méd* 1990; 19: 514-518.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. De Gracia J, Vendrell M, Guarner 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Vidal R, Miravittles M, Jardí R, Torrella M, Rodríguez-Frías F, Moral P et al. 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.
29. Miravittles M, Barros-Tizón JC, Bustamante A, Casas F, Palicio J, España P et al. Report of the Spanish Registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 1997; 10 (Supl 25): 391.
30. Brenner M, Yusen R, McKenna R, Sciruba F, Gelb AF, Fischel R, et al. Lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1996; 110: 205-218.
31. Grupo de Expertos SEPAR. Impacto social y económico de la EPOC en España. *Bernard Krief. Farmacoeconomía* 1996; 5: 8-19.