

Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina

M. Miravittles, R. Vidal, M. Torrella, J.M. Bofill, M. Cotrina* y J. de Gracia

Servicio de Neumología. *Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Evaluación del tratamiento sustitutivo en pacientes con enfisema por déficit de alfa-1 antitripsina (AAT). Se valoran las características de los pacientes, los posibles efectos secundarios del tratamiento y su eficacia para mantener valores de AAT adecuados en plasma. También se estudia la evolución funcional de los pacientes.

El protocolo se inicia con 4 dosis semanales de 60 mg/kg de AAT (Prolastin®) intravenosas, seguidas de dosis mensuales de 240 mg/kg. Previamente a cada administración se determinan valores de AAT en plasma. Cada 6 meses se realiza un estudio funcional respiratorio con espirometría, pletismografía y prueba de transferencia del CO.

Desde 1988 han iniciado el tratamiento 13 pacientes con una edad media de 46 años, el FEV₁ promedio al inicio era de 0,79 l. Se han infundido más de 250 dosis sin advertir ninguna reacción adversa de importancia. En 3 pacientes los valores de AAT antes de la siguiente infusión eran inferiores a los considerados protectores de 50 mg/dl. La evolución funcional muestra en algunos casos una estabilización de los valores espirométricos.

Existe un retraso importante en el diagnóstico del déficit de AAT que provoca que los pacientes alcancen una alteración funcional importante antes de iniciar tratamiento sustitutivo. No se observan efectos secundarios con el tratamiento. Hasta conseguir establecer el intervalo adecuado entre dosis, es necesario monitorizar los valores de AAT en cada paciente.

Palabra clave: *Enfisema. Alfa-1-antitripsina.*

Arch Bronconeumol 1994; 30: 479-484

Assessment of α_1 -antitrypsin replacement therapy for emphysema

Assessment of α_1 -antitrypsin replacement therapy (AAT) for emphysema. Patient characteristics were analyzed along with the possible side effects of the treatment and its efficacy in maintaining appropriate AAT blood levels. Lung function changes were also studied.

The treatment protocol began with 4 weekly intravenous doses of 60 mg/kg AAT (Prolastin®) and continued with monthly doses of 240 mg/kg. AAT serum levels were measured before each dose. Every 6 months pulmonary function tests (spirometry, pletismography and CO transfer) were performed.

Thirteen patients (mean age 46 yr) have been studied since 1988. Mean initial FEV₁ was 0.79 l. Over 250 doses have been infused with no significant side effects reported. AAT levels before treatment in 3 patients were lower than that considered protective (50 mg/dl). Function tests results indicated stabilization of spirometric values in most cases.

Diagnosis of AAT deficiency is delayed considerably, meaning that significant functional deterioration takes place before replacement therapy begins. No side effects of treatment have been observed. Until an appropriate interval between doses has been established, each patient's AAT levels must be monitored.

Key words: *Emphysema. α_1 -antitrypsin.*

Introducción

La alfa-1-antitripsina (AAT) es la antiproteasa más importante en el tracto respiratorio inferior. Su prin-

cipal función biológica es la de inactivar la elastasa que se libera por la actividad metabólica de diversas células inflamatorias, en especial de los neutrófilos¹. Cuando la actividad de AAT es insuficiente, la elastasa puede degradar proteínas estructurales de la matriz pulmonar, sobre todo la elastina, con lo que se pierde la elasticidad propia del tejido pulmonar y se destruyen los tabiques alveolares. La consecuencia es la

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

Recibido: 13-1-94; aceptado para su publicación: 26-4-94.



aparición de las alteraciones propias el enfisema panacinar^{2,3}.

La molécula de AAT está codificada por un gen situado en el cromosoma 14 del cual se conocen más de 75 variantes². La variante normal es la M. Aunque la mayoría de las otras variantes no dan lugar a alteraciones, existen algunas que se asocian a concentraciones bajas de AAT, a moléculas de AAT de menor actividad o a ambas. La aparición de enfisema se halla ligada a la presencia del alelo Z en su forma homocigota (fenotipo Pi ZZ) o bien a la rara variante nula. El riesgo que comporta la forma heterocigota Pi MZ u otros fenotipos frecuentes como el Pi SS, Pi MS o Pi SZ no está claramente establecido, aunque en cualquier caso, de existir, es muy inferior al del fenotipo Pi ZZ⁴⁻⁶.

En 1987, la Food and Drug Administration de Estados Unidos aprobó para uso humano el tratamiento sustitutivo con alfa-1-antritripsina procedente de plasma de donantes como la única alternativa racional para el tratamiento del enfisema en estos pacientes^{7,8}. Al poco tiempo se iniciaron en nuestro país las primeras experiencias en las que intervenía este tipo de tratamiento⁹.

El hecho de que el enfisema sea una enfermedad de muy lenta evolución implica que para poder demostrar la eficacia del tratamiento se deban seguir grupos muy numerosos de pacientes durante largos períodos de tiempo, lo cual debido a la baja prevalencia del déficit de AAT no está al alcance de ningún centro en la actualidad^{10,11}. Las únicas evidencias de la utilidad del tratamiento se basan en el incremento de la actividad antielastasa en las vías aéreas inferiores y en la constatación de resultados iniciales prometedores en pequeños grupos de pacientes^{12,13}. En este contexto presentamos los trece primeros enfermos tratados, para evaluar la tolerancia al tratamiento, sus efectos secundarios, la capacidad de la infusión intravenosa para conseguir niveles adecuados de AAT en plasma y la evolución de los pacientes durante el período de seguimiento.

Material y métodos

El protocolo de tratamiento sustitutivo con AAT (Prolastin®, Bayer) se inició en 1988 según la pauta que se detalla a continuación.

Criterios de inclusión

Para ser incluidos en el protocolo de tratamiento los pacientes deben cumplir los siguientes requisitos: a) valores de AAT en plasma inferiores al 35% de la normalidad (< 50 mg/dl) (los valores de AAT se determinan por técnica nefelométrica y el intervalo de normalidad de nuestro laboratorio es de 95-200 mg/dl); b) fenotipo Pi ZZ, o el más raro Pi nulo nulo, o el heterocigoto Pi Z nulo; c) no fumadores, al menos durante un año previo a su inclusión en protocolo; d) edad entre 18 y 75 años; e) evidencia de enfisema clinicorradiológico con alteración funcional compatible (FEV₁ < 80% y/o RV > 140% de los valores de referencia¹⁴).

Pauta de tratamiento

a) Se inició tratamiento con dosis semanales de AAT de 60 mg/kg en infusión intravenosa durante unos 40 minutos.

b) Al cabo de 4 dosis semanales se administraron dosis de 240 mg/kg cada 28 días que se infundieron durante 4 horas aproximadamente en régimen ambulatorio de hospital de día.

Seguimiento

Previamente a cada dosis se realizó una extracción sanguínea para determinar los valores de AAT en la fase de "valle", de esta manera es posible comprobar si dichos valores han sido los adecuados durante todo el intervalo entre dos administraciones.

Antes de iniciar el tratamiento y cada 6 meses se practicó una analítica sanguínea que incluye marcadores de la hepatitis viral (HBsAg, antiHBc y anti-VHC) y serología para VIH (ELISA y confirmación por Western-blot). Así mismo se realizaron unas pruebas de función respiratoria que comprenden espirometría forzada, pletismografía y prueba de transferencia del CO por el método de la respiración única.

TABLA I
Características de los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo con AAT intravenosa

| Paciente | Sexo | Edad (años) | Fumador | Edad inicio síntomas (años) | Retraso diagnóstico (años) | Fenotipo Pi | Valores AAT (mg/dl) |
|------------------|------|-------------|---------|-----------------------------|----------------------------|-------------|---------------------|
| 1 | M | 65 | No | 60 | 4 | ZZ | 22 |
| 2 | V | 60 | Sí | 35 | 7 | ZZ | 23 |
| 3 | M | 38 | Sí | 34 | 3 | ZZ | 27 |
| 4 | V | 45 | Sí | 18 | 22 | ZZ | 23 |
| 5 | V | 35 | Sí | 28 | 5 | ZZ | 20 |
| 6 | M | 38 | Sí | 30 | 6 | ZZ | 22 |
| 7 | V | 47 | Sí | 37 | 9 | ZZ | 26 |
| 8 | V | 50 | Sí | 35 | 13 | ZZ | 32 |
| 9 | M | 38 | Sí | 33 | 4 | ZZ | 30 |
| 10 | M | 41 | Sí | 35 | 6 | ZZ | 31 |
| 11 | M | 45 | No | 25 | 20 | ZZ | 24 |
| 12 | V | 62 | Sí | 42 | 20 | ZZ | 28 |
| 13 | V | 43 | Sí | 32 | 11 | ZZ | 22 |
| $\bar{X} \pm DE$ | | 46,6 ± 9,4 | | 34,1 ± 9,3 | 10 ± 6,4 | | 25,3 ± 3,7 |

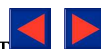


TABLA II
Características funcionales de los 13 pacientes en tratamiento sustitutivo*

| Paciente | FVC (%) | FEV ₁ (%) | TLC (%) | VR (%) |
|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 1,09 (45) | 0,68 (34) | 6,4 (136) | 5,17 (265) |
| 2 | 2,23 (52) | 0,76 (23) | 11,6 (164) | 9,12 (375) |
| 3 | 2,51 (82) | 1,24 (47) | 5,97 (133) | 3,31 (231) |
| 4 | 1,81 (42) | 0,96 (27) | 9,18 (141) | 7,03 (354) |
| 5 | 1,36 (31) | 0,64 (17) | 8,79 (140) | 7,15 (414) |
| 6 | 1,49 (39) | 0,56 (17) | 9,08 (159) | 7,37 (419) |
| 7 | 0,93 (21) | 0,56 (16) | 12,4 (185) | 10,8 (524) |
| 8 | 1,93 (47) | 0,72 (22) | 8,95 (141) | 7,04 (339) |
| 9 | 2,20 (64) | 1,06 (38) | 5,57 (124) | 3,11 (217) |
| 10 | 2,88 (92) | 0,92 (34) | 5,47 (115) | 2,59 (167) |
| 11 | 1,81 (56) | 0,83 (33) | 5,23 (119) | 4,13 (313) |
| 12 | 1,95 (50) | 0,76 (25) | 10,20 (156) | 7,79 (329) |
| 13 | 2,60 (57) | 0,62 (16) | 11,81 (173) | 8,28 (410) |
| $\bar{X} \pm DE$ (l) | $1,90 \pm 0,56$ | $0,79 \pm 0,19$ | $8,51 \pm 2,46$ | $6,37 \pm 2,41$ |
| $\bar{X} \pm DE$ (%) | $52 \pm 18,4$ | $26 \pm 9,3$ | $145 \pm 20,3$ | $335 \pm 94,0$ |

*Valores en litros.

Para las pruebas funcionales se utilizó el equipo MasterLab versión 2.1 (Würzburg, Alemania).

Resultados

Desde 1988 han iniciado tratamiento con Prolastin® 13 pacientes (6 mujeres y 7 varones), todos ellos portadores del fenotipo Pi ZZ. Las características de los pacientes se exponen en la tabla I.

La edad media fue de 46 años (rango, 35-65 años). El seguimiento medio fue de 18 meses (rango, 2-48 meses). Todos los pacientes excepto dos habían sido fumadores. La edad media de inicio de los síntomas fue de 34,1 años para el conjunto de los pacientes; en los 11 que eran fumadores dicha edad fue de 32,6 años. De las 2 pacientes no fumadoras, una inició sus manifestaciones clínicas a los 60 años, mientras la última presentaba síntomas de asma grave desde los 25 años (tabla I). La edad media en el momento del diagnóstico fue de 44 años. Existió un retraso medio en el diagnóstico de $10 \pm 6,4$ años.

La manifestación clínica más relevante en todos los casos fue la disnea de esfuerzo rápidamente progresiva. Tres pacientes presentaban además broncorrea por bronquiectasias. Otros 2 pacientes estaban afectados de bronquiectasias demostradas por TC de tórax aunque no presentaban síntomas. Una paciente presentaba síntomas de asma grave dependiente de corticoides orales.

En el momento de iniciar el tratamiento todos los pacientes tenían una importante alteración de la función respiratoria con un FEV₁ < 1,3 l (media $0,79 \pm 0,19$ l). Se constató un aumento importante de los volúmenes pulmonares estáticos (tabla II).

Hasta el momento actual se han infundido más de 250 dosis de AAT intravenosa sin evidencia de ningún efecto secundario de importancia. En todos los casos la administración de la medicación se realizó de forma ambulatoria en hospital de día. No se ha observado tampoco ninguna seroconversión de marcadores de enfermedades virales transmisibles por hemoderivados.

En 6 de los pacientes en los que existe un seguimiento superior a 6 meses se evaluaron los valores de AAT en plasma en fase de "valle". En tres de ellos dichos valores fueron inferiores a los considerados protectores del 35% de la normalidad (según nuestros valores de referencia corresponden a 50 mg/dl), de media $35 \pm 4,1$, $35 \pm 0,7$ y $36 \pm 1,2$ mg/dl, respectivamente. Estos pacientes pasaron a una pauta de 240 mg/kg intravenosos cada 21 días y los nuevos valores obtenidos fueron $47,6 \pm 10,4$, $48,7 \pm 7,2$ y $48,9 \pm 8,3$ mg/dl. En cambio el comportamiento de los valores de AAT fue diferente en los otros 3 pacientes en los que se lograron cifras próximas a los 50 mg/dl con la pauta de 240 mg/kg cada 28 días ($46,6 \pm 4,3$, $45,7 \pm 4,1$ y $45,8 \pm 5,0$ mg/dl, respectivamente).

La evolución funcional de los pacientes se muestra en la tabla III. La paciente 1, que es la de mayor edad de la serie, falleció durante el seguimiento por exacerbación de su insuficiencia respiratoria. El paciente 4, que estaba además afectado de bronquiectasias, falleció en el postoperatorio de un trasplante bipulmonar.

TABLA III
Evolución FEV₁* tras la instauración del tratamiento con AAT intravenosa

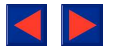
| Paciente | 6/89 | 12/89 | 6/90 | 12/90 | 6/91 | 12/91 | 6/92 | 12/92 | 6/93 | 12/93 |
|----------|------|-------|------|-------|--------|-------|------|-------|---------|-------|
| 1 | 0,69 | 0,68 | 0,64 | 0,56 | 0,42** | - | - | 0,96 | 0,80 | 0,84 |
| 2 | | 0,76 | 0,72 | 0,68 | - | - | - | 0,96 | 0,80 | 0,84 |
| 3 | | | 1,24 | 1,28 | 1,16 | 1,16 | 1,12 | 1,04 | 1,12 | 1,16 |
| 4 | | | | | | 0,96 | - | 0,83 | 0,78*** | |
| 5 | | | | | | | 0,64 | 0,75 | 0,70 | 0,66 |
| 6 | | | | | | | 0,68 | 0,66 | 0,68 | 0,84 |
| 7 | | | | | | | 0,56 | - | 0,63 | 0,72 |
| 8 | | | | | | | 0,88 | 0,66 | 0,72 | 0,64 |
| 9 | | | | | | | | 1,06 | 1,12 | 1,22 |
| 10 | | | | | | | | 0,92 | 1,12 | 1,12 |
| 11 | | | | | | | | 0,56 | 0,56 | 0,55 |

*Valores en litros.

**La paciente falleció el 11/92 por exacerbación de su enfermedad.

***El paciente falleció el 8/93 tras trasplante bipulmonar.

Los pacientes 12 y 13 tienen un seguimiento inferior a 6 meses.



Discusión

Cuando en 1987 la FDA autorizó para su uso la AAT purificada procedente de plasma de donante, se abrieron nuevas expectativas para los pacientes afectados de enfisema por déficit de AAT⁸. Se calcula que esta enfermedad es responsable de un 1 a 2% de todos los enfisemas y junto a la fibrosis quística es la enfermedad más frecuente de origen genético y potencialmente letal¹⁵.

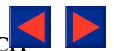
Los primeros estudios experimentales demostraron que tras la infusión intravenosa del preparado de AAT se alcanzaban valores en plasma y en el fluido recuperado por lavado broncoalveolar (LBA) similares a los de los sujetos sanos^{13,16}. Pero lo más importante es que la molécula de AAT se mantenía enzimáticamente activa, como se demostraba por una correcta actividad antielastasa en LBA¹⁷. Así mismo, estudios farmacocinéticos establecieron el tiempo de semivida del preparado en 6 días¹⁰, con lo que se iniciaron protocolos de tratamiento con dosis semanales de 60 mg/kg^{10,13,16}. Estas pautas se siguen usando de forma regular en países como Alemania o Estados Unidos, donde la administración se hace a domicilio por parte del médico de familia⁹. En otros países como el nuestro, la dificultad de llevar a cabo estos programas y el hecho de que hasta la actualidad el peso del tratamiento sustitutivo recaiga sobre los centros hospitalarios normalmente sobresaturados, hacen que se opte por pautas que alarguen el período interdosis. En este sentido Hubbard et al¹⁹ publicaron los primeros resultados de la administración de AAT en pautas mensuales, que parecían presentar las mismas ventajas que la administración semanal pero con un ahorro importante de recursos a nivel hospitalario y también con menos efecto de dependencia del paciente respecto al centro asistencial. Con esta idea, iniciamos en nuestro centro el protocolo de tratamiento con AAT en dosis mensuales de 240 mg/kg intravenosos⁹. Hasta la actualidad han entrado en protocolo 13 pacientes con una edad media de 46 años. Lo más llamativo es el grado avanzado de alteración de su función respiratoria. Esto es debido en muchos casos a un retraso en el diagnóstico, que en nuestra serie fue de 10 años de promedio, ya que se suele atribuir el enfisema al hábito tabáquico a pesar de que cuatro de nuestros pacientes tenían menos de 40 años. En otros casos no fue un retraso en el diagnóstico, sino el hecho de que cuando fueron diagnosticados no existía el tratamiento sustitutivo y han sufrido un deterioro imparable hasta la actualidad en que dicho tratamiento ha estado disponible.

No existen hasta el momento estudios suficientes que demuestren la efectividad del fármaco para frenar la evolución de la enfermedad. Debido a la lenta progresión del enfisema se precisarían estudios controlados con un número muy elevado de pacientes y un seguimiento de varios años, lo cual, debido a la baja frecuencia de la enfermedad y al elevado coste que supondría en recursos humanos y materiales, está lejos del alcance de cualquier centro^{10,11}. Para intentar

paliar en parte estas dificultades se han creado los registros nacionales e internacionales de pacientes con déficit de AAT para intentar recoger suficiente experiencia en el manejo de estos enfermos y tal vez en el futuro poder establecer con seguridad su eficacia^{18,20}. En este sentido en nuestro país se han iniciado ya los primeros pasos para establecer un registro e intentar integrarlo en el europeo en breve plazo¹⁵. Otra alternativa es la posibilidad de realizar espirometrías diarias a domicilio, con lo cual disminuiría de forma importante el número necesario de pacientes y el período de seguimiento para realizar un estudio controlado a doble ciego con placebo. En este sentido existe en marcha un protocolo europeo programado para 3 años que podrá aportar una información muy importante sobre la efectividad del tratamiento²¹.

Para valorar la evolución de estos pacientes, el parámetro internacionalmente aceptado es el FEV₁ a semejanza de lo que está establecido en los estudios de pacientes afectados de EPOC, debido a que es sencillo de realizar, reproducible y presenta una buena correlación con el grado de lesión pulmonar^{22,23}. Existen ya publicadas experiencias puntuales de seguimiento que han verificado la estabilización del FEV₁ de pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo durante un período de 5 años¹². En nuestros pacientes hemos observado una evolución desigual; así los pacientes 1 y 8 han sufrido una pérdida de FEV₁ de aproximadamente 100 ml/año a pesar del tratamiento, cifra que podemos considerar elevada aunque estos pacientes pueden perder sin tratamiento hasta 300 ml/año²². En cambio el resto de los pacientes presentan una estabilización de su función pulmonar, que en el primero de ellos (paciente 2) persiste durante 4 años. Este desigual comportamiento hace suponer que otros factores estén influyendo también sobre la historia natural de la enfermedad como pueden ser el tratamiento enérgico y precoz de las sobreinfecciones respiratorias, la coexistencia de bronquiectasias con su sobrecarga de neutrófilos y elastasa, o la hiperreactividad bronquial²³.

En cinco de nuestros pacientes se ha observado la presencia de bronquiectasias por TC, aunque en dos eran asintomáticas. La asociación de bronquiectasias con el déficit de AAT es controvertida²⁴. La acción protectora de la AAT se realiza a nivel de la matriz estructural del pulmón y tiene una escasa relación con la vía aérea. Por tanto, es difícil sostener que un déficit de AAT pueda causar patología bronquial por sí mismo. De hecho, al estudiar grandes series de pacientes con bronquiectasias, no sólo es raro hallar pacientes con déficit de AAT, sino que es frecuente encontrar valores de AAT por encima de los normales al actuar como un reactante de fase²⁵. Aunque existen casos de pacientes con bronquiectasias atribuidas al déficit de AAT, se observa de forma constante que su funcionalismo pulmonar y los hallazgos radiológicos son compatibles con enfisema²⁶ y las bronquiectasias pueden ser un fenómeno acompañante, probablemente como consecuencia de infecciones bronquiales recurrentes en un paciente con enfisema.



Es evidente que la eficacia del fármaco va a depender de que se alcancen las concentraciones adecuadas en plasma y sobre todo a nivel del tejido pulmonar y, a su vez, que la molécula se mantenga enzimáticamente activa. Por tanto, parece lógico intentar conseguir que los niveles en plasma se mantengan por encima de los mínimos considerados protectores (35% de los normales, que según nuestros valores de referencia equivalen a 50 mg/dl)²⁷. Hemos observado que tres de nuestros pacientes presentaban de forma persistente valores de AAT < 50 mg/dl en pautas de administración mensual, lo cual nos ha llevado a reducir el intervalo de administración a 21 días sin modificar la dosis (240 mg/kg). Con esta nueva pauta se consigue alcanzar valores de AAT por encima del dintel protector durante todo el período entre dosis. No obstante, es posible que una pauta de dosis equivalente a la semanal (180 mg/kg) administrada cada 21 días pueda también mantener niveles adecuados en la mayoría de los pacientes.

Todas las experiencias indican que la infusión de AAT es bien tolerada^{10,13,19}. En la actualidad se han infundido en nuestro centro unas 250 dosis sin tener que destacar ningún efecto secundario de importancia. Tampoco existe evidencia de transmisión de ningún agente viral.

En la actualidad se debe hacer énfasis en la necesidad de un diagnóstico precoz, ya que la existencia de un tratamiento sustitutivo implica la posibilidad de intentar detener la progresión del enfisema. Normalmente se piensa en el déficit de AAT delante de alteraciones muy graves de la función respiratoria que serán ya irreversibles y no se piensa tanto cuando los pacientes se hallan en estadios menos graves, sobre todo si además son fumadores. Hay que destacar que en nuestros pacientes la edad media de inicio de los síntomas fue tan sólo de 34 años mientras que la edad del diagnóstico fue de 44; por tanto, existió como promedio un retraso en el diagnóstico de 10 años. En el pasado este retraso en el diagnóstico comportaba solamente una cuestión teórica, pero en la actualidad puede tener consecuencias graves para el paciente al retrasar la aplicación de un tratamiento específico. En el futuro debemos esperar que nuevas formas de tratamiento como la administración por vía inhalada²⁸ o la obtención por síntesis de nuevos inhibidores de la elastasa²⁹ puedan hacer el tratamiento más sencillo y a un coste más reducido.

La última posibilidad terapéutica para los pacientes en estado avanzado es el trasplante pulmonar. En este sentido, el paciente 4 fue sometido a un trasplante bipulmonar, ya que estaba afectado de bronquiectasias bilaterales. En casos en los que el enfisema no se asocia a bronquiectasias, el trasplante unipulmonar es la opción más adecuada, aunque existe el problema de adaptación de tamaño del injerto, pues estos pacientes acostumbran a tener una caja torácica de grandes dimensiones³⁰. Es de esperar que el diagnóstico temprano y el tratamiento sustitutivo no hagan preciso llegar a esta última opción.

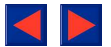
Agradecimientos

Los autores agradecen a las Srtas. Gemma Figueras, Palmira Marfagón, Adela de la Red y M.^a Ángeles Rodríguez, de la Unidad de Enfermería de Consultas Externas, su contribución en el tratamiento y control de estos pacientes.

Así mismo, a los Dres. Sánchez Agudo, Rubio, Suárez Pinilla, Aguirre, Torres y Such, el proporcionarnos datos del seguimiento de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, Rennard SI, Crystal RG. Antielastases of the human alveolar structures: Implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest* 1981; 68: 889-898.
- Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD. The α -1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. *Chest* 1989; 95: 196-208.
- Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of α -1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988; 84 Supl 6A: 13-31.
- Ogushi F, Hubbard RC, Fells GA, Casolaro A, Curiel DT, Brantly ML, Crystal RG. Evaluation of the S-type of α -1-antitrypsin as an in vivo and in vitro inhibitor of neutrophil elastase. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 364-370.
- Lieberman J. A role of intermediate, heterozygous α -1-antitrypsin deficiency in obstructive lung disease. *Chest* 1990; 98: 522-523.
- Cox DW, Hoepfner VH, Levison H. Protease inhibitors in patients with chronic obstructive lung disease: the α -1-antitrypsin heterozygote controversy. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 601-606.
- American Thoracic Society. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary α -1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.494-1.497.
- Snider GL. Pulmonary disease in α -1-antitrypsin deficiency. *Ann Intern Med* 1989; 111: 957-958.
- Vidal R, Miravittles M, De Gracia X, Gallego B, Morell F. Tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de α -1-antitripsina. *Med Clin* 1991; 96: 180-182.
- Schmidt EW, Rasche B, Ulmer WT et al. Replacement therapy for α -1-protease inhibitor deficiency in PiZ subjects with chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 1988; 84 Supl 6A: 63-69.
- Pierce JA. Antitrypsin and emphysema. Perspective and prospects. *JAMA* 1988; 259: 2.890-2.895.
- Konietzko N. Alpha-1-antitrypsin substitution treatment or prevention of emphysema. *Lung* 1990; 168 Supl: 592-598.
- Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE et al. Replacement therapy for α -1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.055-1.062.
- Roca J, Sanchis A, Agustí-Vidal A et al. Spirometric reference values from a mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 271-274.
- Vidal Pla R, Miravittles M. Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. Nuevas estrategias preventivas y terapéuticas. *Med Clin* 1993; 100: 214-216.
- Moser KM, Smith RM, Spragg RJ, Tisi GM. Intravenous administration of α -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 α -1-antitrypsin levels and antineutrophil elastase capacity of blood and lung in a patient with the α -1-antitrypsin phenotype null-null before and during α -1-antitrypsin augmentation therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 539-543.
- Konietzko N. Alpha-1-proteinase-inhibitor-substitution: Wann und wie? *Pneumologie* 1991; 45: 485-487.
- Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety on monthly augmentation therapy for α -1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 1988; 260: 1.259-1.264.
- Canadian Thoracic Society. Current status for alpha-1-antitrypsin replacement therapy: recommendations for the management



- of patients with severe hereditary deficiency. *Can Med Assoc J* 1992; 146: 841-844.
21. Dirksen A, Madsen F, Ulrik CS, Kok-Jensen A, Heckscher T, Viskum K, Hutchinson CS. A randomized placebo-controlled pilot study of alpha-1-protease inhibitor replacement therapy monitored by daily spirometry (Abst). *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 352A.
 22. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1978; 204: 343-351.
 23. Silverman EK, Pierce JA, Province MA et al. Variability of pulmonary function in α -1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med* 1989; 111: 982-991.
 24. Longstretch GF, Weitzman SA, Browning RJ, Lieberman J. Bronchiectasis and homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1975; 67: 233-235.
 25. El-Kassimi FA, Warsy AS, Uz-Zaman A, Pillai DK. Alpha 1-antitrypsin serum levels in widespread bronchiectasis. *Respir Med* 1989; 83: 119-121.
 26. Blanco Blanco I, Menéndez Gutiérrez ML, Carro del Camino F. Bronquiectasias extensas como manifestación única de un defecto grave de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 253.
 27. Miravittles M, Vidal R, de Gracia J. Enfisema pulmonar por déficit de alfa-1-antitripsina. Situación actual y nuevas perspectivas para el tratamiento. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 296-302.
 28. Hubbard RC, Brantly ML, Sellers SE, Mitchell ME, Crystal RG. Anti-neutrophil-elastase defenses of the lower respiratory tract in α -1-antitrypsin deficiency directly augmented with an aerosol of α -1-antitrypsin. *Ann Intern Med* 1989; 111: 206-212.
 29. Casolaro MA, Fells GA, Hubbard RC et al. Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human α -1-antitrypsin. *J Appl Physiol* 1987; 63: 2.015-2.023.
 30. Morell F, Astudillo J, Román A. Trasplante pulmonar. *Med Clin* 1993; 110: 545-546.