



Enfisema pulmonar por déficit de alfa-1-antitripsina. Situación actual y nuevas perspectivas para el tratamiento

M. Miravittles, R. Vidal y J. de Gracia.

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

El déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) fue descrito en 1962 por Laurell y Eriksson¹, tras observar que en la electroforesis de proteínas plasmáticas de algunos pacientes faltaba la típica banda α -1. Pronto reunieron los cinco primeros casos de déficit de AAT², tras deducir que la proteína que faltaba correspondía a la antitripsina descrita previamente³. Tres de los pacientes padecían enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por lo que sugirieron que este déficit congénito era la causa de algunas formas de patología degenerativa pulmonar^{2, 4, 5}.

El estudio de la molécula de AAT culminó en 1982 con la publicación de su secuencia completa⁶. Consta de una cadena única de 394 aminoácidos con tres cadenas laterales carbohidratadas, tiene un peso total de 52 kDA y una estructura globular con nueve α -hélices que representan el 30 % de la molécula y tres tramos en forma β -plegada que corresponden al 40 % de su estructura^{7, 8}. Su peso y estructura molecular condicionan su posible difusión a los tejidos; así, en el epitelio de las vías respiratorias inferiores alcanza una concentración de sólo un 10 % de la plasmática⁸.

La AAT posee un centro activo que comprende la zona entre el residuo de aminoácido 358 al 363. En dicha zona la metionina 358 y la serina 359 son fundamentales para el funcionamiento de la AAT pues se hallan sujetas a posibles cambios por oxidación. En este caso, la constante de asociación con la elastasa se puede reducir hasta 2.000 veces^{7, 9}.

La AAT actúa principalmente frente a la elastasa liberada por los neutrófilos con la que tiene una constante de asociación 25 veces mayor que con otras proteasas ante las que también es activa: quimiotripsina, catepsina G, plasmina, trombina, kaliceína tisular, factor Xa y plasminógeno^{7, 8, 10}. Por ello, varios autores han propuesto llamarla inhibidor de las proteasas o α -1-Pi de *protease inhibitor*, aunque el uso ha generalizado el nombre de AAT.

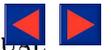
El gen que codifica la AAT está situado en el cromosoma 14 en q31-32.3, con una longitud de 12.2 kb. Se expresa en células del sistema mononuclear fagocítico y sobre todo en hepatocitos, donde la concentración de su mRNA es 200 veces superior, lo cual apunta a que el hígado es el principal órgano de su biosíntesis^{7, 8}.

Por otra parte, la elastasa está codificada por un gen localizado en el cromosoma 11 q14 de 4 kbases. Es uno de los pocos enzimas capaces de fragmentar la elastina, proteína encargada de modular la retracción elástica de varios tejidos, entre ellos el intersticio pulmonar y los septos alveolares. También puede destruir otras proteínas del tejido conjuntivo como los colágenos tipo I y III, la laminina y la porción proteica de los proteoglicanos⁷. La elastasa es la única molécula conocida que experimentalmente ha sido capaz de producir enfisema en animales^{11, 12} y constituye el principal representante de las proteasas en el pulmón.

Se han identificado más de 75 variantes de AAT^{7, 8, 13}, 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 niveles de AAT inferiores a los normales, que pueden funcionar normalmente o no.
3. Nulos, alelos asociados con niveles indetectables en suero.
4. Disfuncionales, alelos que codifican moléculas de AAT en concentraciones normales pero con función alterada^{7, 9}.

Los genes de AAT se expresan de forma codominante, y el fenotipo resulta de la expresión independiente de los dos alelos. Se expresa como Pi (inhibidor de las proteasas) seguido de unas letras mayúsculas que corresponden a los alelos y se asignan según la movilidad electroforética.



Las variantes deficientes representan el grupo de mayor interés clínico. La más común es la Z, que es la típica variante asociada al déficit de AAT y su frecuencia es del orden de un 1-2 % en la población blanca⁸. En su estructura cambia Glu 342 por Lys 342¹⁴. En la práctica se traduce en unos niveles plasmáticos de AAT inferiores al 35 % de los normales cuando se hereda de forma homocigota. Otra variante frecuente es la S, en la que hay un cambio Glu 264 por Val 264¹⁴; este alelo se encuentra en un 15 % de la población de la península ibérica¹⁵. En forma homocigota origina niveles de AAT intermedios entre los de los individuos Pi MM y PI ZZ, pero suficientes para proteger al pulmón, de manera que los individuos Pi SS no sufren un mayor riesgo de enfisema que la población normal¹⁶. Otras variantes deficientes son de presentación mucho más infrecuente.

Las variantes nulas se asocian con niveles indetectables de AAT en plasma y originan una forma severa de enfisema pulmonar con inicio de los síntomas en una edad temprana y supervivencia rara por encima de los 40 años^{17,18}.

Sólo se ha identificado una variante disfuncionante, la AAT Pittsburgh. Los niveles de AAT en suero son normales, pero el cambio Met 358 por Arg 358 produce un cambio en la actividad que deja de ser antielastasa para actuar de forma similar a la antitrombina III, provocando una diátesis hemorrágica^{19,20}.

De entre todas las variantes descritas, las que tienen mayor relevancia en la clínica son la Z y la S que junto a la M pueden combinarse dando lugar a seis fenotipos diferentes.

El modelo de enfisema por déficit de AAT sentó las bases de la teoría del balance proteasa-antiproteasa en la génesis del enfisema. El neutrófilo es el factor decisivo, al liberar elastasa, capaz de destruir el armazón elástico de la matriz intersticial del pulmón²¹. Para regular la actividad del neutrófilo están las antiproteasas y antioxidantes: antileucoproteína, α -2-macroglobulina, antiqimiotripsina y sobre todo la AAT que aporta aproximadamente el 80-85 % de la protección antielastasa a nivel de las vías respiratorias inferiores²².

Además del déficit de AAT, existen otros dos modelos naturales que apoyan la teoría de la génesis del enfisema por un desequilibrio proteasas/antiproteasas. Uno es el síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA) en el que hay una participación fundamental del neutrófilo²³ con un notable aumento de la elastasa en el LBA²⁴ y asimismo se ha constatado oxidación de la AAT²⁵. Por tanto, cabría suponer que se produciría una destrucción del parénquima pulmonar que no ocurre en estos pacientes, que suelen mostrar una recuperación total y sin progresión a enfisema. Este hecho ha sido explicado al hallar un gran aumento de la actividad antielastasa en LBA de pacientes con SDRA²⁴. Por tanto, no existe desequilibrio real proteasa-antiproteasa y es lógico que no se produzca destrucción pulmonar.

Otro ejemplo lo constituye la fibrosis quística, en la cual se obtienen cifras de neutrófilos en LBA del

orden del 50 al 80 %^{26,27}. La medición de niveles de AAT en estos pacientes ofrece valores normales y la actividad elastasa libre está enormemente aumentada^{26,27}. Por tanto, esta enfermedad constituye un ejemplo de una extrema sobrecarga de proteasas sin el aumento compensador de AAT que se observa en el SDRA²⁴. De acuerdo con estos datos, hay evidencia de destrucción tisular en los pacientes con fibrosis quística. Esto es especialmente grave en aquellos que sufren frecuentes infecciones bacterianas, pues recientemente Suter y Chevallier han podido demostrar además la inactivación de AAT por proteólisis en las secreciones bronquiales infectadas de estos pacientes²⁸, que acentúa aún más el déficit de antiproteasas que padecen. También se ha observado una disminución de la actividad inhibidora y un incremento de la actividad elastolítica en el fluido recuperado por LBA en el curso de algunas neumonías bacterianas; este hecho puede conducir a la destrucción del parénquima en forma de neumonía necrotizante²⁹. Estas observaciones han llevado a considerar la posibilidad de indicar terapia con AAT en estos pacientes aun en presencia de niveles séricos normales.

Consideración aparte merece el efecto del tabaco sobre el equilibrio proteasa-antiproteasa. El humo del tabaco contribuye a la destrucción pulmonar por:

1. Incremento del número de neutrófilos y aumento paralelo de la actividad elastasa en las vías aéreas inferiores³⁰.

2. Oxidación a nivel Met 358 de AAT disminuyendo su actividad⁷.

3. Inactivación de enzimas necesarios para la síntesis de elastina, interfiriendo por tanto en los procesos de reparación pulmonar²¹.

Existen opiniones contradictorias sobre el efecto del tabaco en la actividad de la AAT. Abboud et al³¹ en un estudio *in vivo* no encuentran inactivación significativa de AAT tras exposición aguda al humo del tabaco, no obstante hay diferencias individuales y en cinco de 12 individuos en que se midió la actividad antielastasa, se encontró disminuida, lo cual podría estar relacionado con la amplia diferencia individual en las manifestaciones respiratorias de los fumadores.

Otro factor que *in vivo* puede explicar variaciones interindividuales en la inactivación de AAT por el tabaco es el efecto preventivo de los eritrocitos observado *in vitro*³², aunque se desconoce aun el valor real de este posible factor protector. De una forma u otra, el papel del tabaco en la génesis del enfisema es hoy día incontrovertible²⁴.

Además del balance proteasa-antiproteasa, otro equilibrio importante debe mantenerse a nivel alveolar: el constituido por los oxidantes y antioxidantes. Los oxidantes actúan sobre la estructura pulmonar a diferentes niveles:

1. Deterioro de la actividad antiproteasa⁷.

2. Ataque químico directo de los radicales oxidantes sobre las cadenas polipeptídicas de la matriz pulmonar³³.

3. Activación de formas precursoras de proteasas del tejido conjuntivo³⁴.



4. Inactivación de enzimas de síntesis de la elastina, necesarias para la reparación del tejido pulmonar³⁵.

Las fuentes principales de oxidantes en el pulmón son: la actividad metabólica del neutrófilo y el humo del tabaco. Estos agentes provocan un desequilibrio en el balance oxidante-antioxidante que se imbrinca con el desequilibrio proteasa-antiproteasa^{21, 36}.

Un aspecto pendiente de la hipótesis proteasa-antiproteasa, es la inexistencia de un marcador que nos indique hacia que lado se halla desplazado el equilibrio, para saber si un individuo determinado está en riesgo de padecer procesos de destrucción pulmonar y necesita una terapéutica con antiproteasas y que permite valorar posteriormente su eficacia. Los esfuerzos encaminados a utilizar el nivel de excreción urinaria de desmosina (un producto de degradación de la elastina) no han mostrado que sea de utilidad^{37, 38}.

Desde los primeros trabajos del grupo de Eriksson ha quedado perfectamente establecida la relación entre el déficit de AAT y la aparición de enfisema². La forma de presentación habitual es en forma de disnea progresiva, entre los 30 y 40 años, con hiperclaridad e hiperinsuflación pulmonar de predominio basal y alteración funcional típica con descenso del FEV₁, elevación del volumen residual, reducción de la capacidad de difusión del CO e hipoxemia al esfuerzo¹⁹. La lesión histológica corresponde a una destrucción de los septos interalveolares especialmente en las bases, característica del enfisema panacinar³⁹. El predominio basal se puede explicar en parte por el mayor flujo sanguíneo en estas zonas, que comporta una mayor afluencia de neutrófilos.

Para que se produzcan estas alteraciones histológicas, se precisan niveles plasmáticos inferiores a un tercio de los normales, pues los individuos PiSS que tienen niveles por encima de ese rango, no desarrollan enfisema con mayor frecuencia que la población normal^{4, 16}. La gravedad del enfisema es dependiente del nivel de AAT y se ha observado que los Pi nulnulo con AAT de 0 sufren una clínica más severa que los PiZZ¹⁸.

Dos preguntas han preocupado de forma especial a los investigadores desde la descripción del déficit de AAT. ¿Todos los PiZZ desarrollarán enfisema? ¿Los heterocigotos o las variantes se asocian a algún tipo de manifestaciones clínicas?

La literatura recoge siete series amplias de homocigotos PiZZ sometidos a seguimiento para intentar conocer la historia natural de la enfermedad⁴⁰⁻⁴⁶. La más extensa sigue siendo la de Larsson⁴⁰ que sigue a 246 PiZZ y establece una clara diferencia entre los fumadores, que inician la clínica a los 40 años con una baja expectativa de vida, y los no fumadores que inician la clínica a los 53 años y viven mucho más. En otro estudio⁴¹, en un seguimiento de 69 PiZZ se observa que en los fumadores hay una caída anual del FEV₁ de 317 ml y la edad media del fallecimiento es de 48 años, mientras en los no fumadores el descenso anual del FEV₁ es de 80 ml y la edad media de muerte es de 67 años. Wu y Eriksson, en su serie de 158 Pi ZZ⁴², encuentran que el valor inicial bajo de FEV₁ es un

factor de mal pronóstico asociado a una mayor mortalidad, un FEV₁ < 30 % implica una mortalidad del 40 % a los 3 años, mientras que si se sitúa entre el 30 y 65 % la mortalidad es sólo del 7 % en el mismo espacio de tiempo.

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 se han detectado en estudios familiares o revisiones rutinarias, la expectativa de vida y el pronóstico varían bastante. Así Silverman et al⁴³, en su estudio sobre 52 PiZZ de los que 20 no tenían síntomas, encuentran que dos tercios de éstos tenían un funcionalismo pulmonar normal, siendo muy variable el grado de anormalidad en el tercio restante. Estos autores observan tres factores de riesgo de progresión a enfisema: 1) la hiperreactividad bronquial, 2) las infecciones respiratorias de repetición y 3) una predisposición familiar, en la que se observa una mayor prevalencia de enfisema entre padres de individuos PiZZ con FEV₁ bajo que entre los PiZZ con FEV₁ normal, sin que se conozca si es debido a un factor de tipo genético, ambiental o de otro tipo. También Tobin et al⁴⁴ encuentran una gran variación en la afectación pulmonar en su serie de 166 PiZZ sin hallar una influencia significativa del sexo, exposición a humos o a polvos.

Los estudios poblacionales indican siempre una menor frecuencia de pacientes con enfisema de los que cabría esperar atendiendo al número de homocigotos ZZ. Esto hace pensar que muchos no deben desarrollar enfisema o lo harán a edades muy avanzadas⁴⁵. En consecuencia, es muy difícil establecer un pronóstico ante un paciente concreto, por lo que la terapéutica sustitutiva en personas PiZZ asintomáticas y con función respiratoria normal no parece indicada.

En cuanto a los heterocigotos, se ha hecho un esfuerzo importante para saber si tienen riesgo de sufrir enfermedad pulmonar. En una serie extensa, Lieberman et al⁴⁷ estudian el fenotipo de 965 pacientes afectados de EPOC y hallan un 8 % de PiMZ frente a un 2,9 % en el grupo control. Similares resultados hallan Cox et al⁴⁸ que encuentran un 4,9 % de MZ entre 163 EPOC, comparado con un 1,9 % en el grupo control, sin hallar una mayor prevalencia de heterocigotos MS. Por tanto, parece que los heterocigotos MZ sufren un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar EPOC. Esto se ha intentado explicar por dos causas^{49, 50}: la acción más acusada de los oxidantes si hay niveles bajos de AAT y los efectos antileucotáctico y antiinmunológico de la AAT, por lo que los niveles bajos producen una mayor respuesta antiinflamatoria y sobrecarga de proteasas.

Un aspecto completamente diferente en las manifestaciones clínicas de los pacientes con déficit de AAT es la afección hepática que es exclusiva de los pacientes con alelos Z y más frecuente y grave en los homocigotos ZZ. La molécula de AAT tipo Z debido al cambio en su secuencia de aminoácidos pierde la capacidad de adquirir alguna de las cadenas laterales



carbohidratadas por lo que no puede ser excretada por el hepatocito y se acumula en el retículo endoplasmático rugoso en forma de acúmulos PAS positivos³⁹.

La afección hepática se da en aproximadamente un 15 % de los sujetos PiZZ y con menor probabilidad en los MZ, mientras que no se ha demostrado en los sujetos con otros fenotipos¹³. La clínica es variable, desde la hepatitis del lactante hasta cirrosis y carcinoma hepatocelular en el adulto^{51,52}. Hasta un 35 % de niños con enfermedad hepática pueden tener déficit de AAT, por lo que se deben investigar todos los niños con hepatopatía⁵³. Se ha observado que los pacientes con enfisema no suelen presentar alteraciones hepáticas relevantes⁵⁴. En cambio, Eriksson et al⁵¹ en una serie autopsica, hallaron que la afección pulmonar era constante en aquellos pacientes fallecidos de cirrosis, aunque no hubieran consultado por problemas respiratorios. Esto indica que la afección pulmonar es mucho más frecuente que la hepática.

El déficit de AAT se ha intentado relacionar con otros procesos, pero en su mayoría se trata de casos aislados: paniculitis de Weber-Christian, uveitis, tiroiditis⁴, enfermedad de Paget⁵⁵, asma^{56,57}, etc. Larsson⁴⁰ encontró 11 pacientes afectados de artritis reumatoide entre 246 PiZZ y en otros estudios se ha intentado asociar con variantes del tipo M1M2⁵⁸ o con heterocigotos MZ⁵⁹; no obstante, en otros trabajos no se han encontrado diferencias en la presentación de artritis reumatoide respecto a los controles⁵⁰.

Desde 1987 se dispone de AAT obtenida de plasma humano (Prolastín®), para administrar en infusión endovenosa como tratamiento sustitutivo en los individuos con déficit de AAT⁶⁰.

Hoy en día, ante un paciente con déficit de AAT demostrado surgen dos preguntas: ¿A quién tratar? y ¿cuándo iniciar el tratamiento? Como ya hemos visto, la extraordinaria variabilidad en la expresión clínica y la dificultad de establecer un pronóstico de forma individual hacen que se deban fijar unos criterios para iniciar el tratamiento.

Otro factor a tener en cuenta al tomar esta decisión es la relación coste/eficacia del propio tratamiento, teniendo en cuenta que el coste aproximado del tratamiento para un paciente de 70 kg es de unos 2,5 millones de pesetas/año⁶¹.

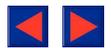
Este tratamiento se dirige a restablecer las defensas frente a las proteasas a nivel pulmonar en un intento por frenar la progresión del enfisema, pero es incapaz de revertir las alteraciones estructurales o funcionales que ya se han producido. Debido a la lenta progresión de la enfermedad, para comprobar su eficacia sería preciso un estudio con al menos 300 pacientes en tratamiento y 300 controles seguidos durante unos 3 años, o bien, disponer de un marcador bioquímico de destrucción pulmonar, que no existe en la actualidad^{19,62}. Aunque no es posible aun asegurar la eficacia del tratamiento, Konietzko al exponer la serie alemana de 254 pacientes en tratamiento sustitutivo⁶³ observa que los 13 primeros que ya han cumplido 5 años de seguimiento, no han deteriorado su FEV₁ en este periodo de tiempo.

Varios autores han establecido criterios para iniciar el tratamiento. Existe unanimidad en no tratar a los sujetos PiZZ asintomáticos, pues tienen un pronóstico excelente siempre que eviten fumar; pueden estar libres de síntomas hasta edad muy avanzada o de por vida^{19,61,62,64}. En cuanto a los sintomáticos, probablemente no se debe tratar al paciente que sigue fumando, pues demuestra un escaso interés por su salud y además podría mantener estable su enfermedad con sólo abandonar el hábito^{19,54}. Pierce¹⁹ apoya iniciar el tratamiento ante un paciente con un FEV₁ < 65 % del teórico y en un seguimiento de al menos 2 años haber demostrado una caída del FEV₁ > 80 ml/año. Viskum y Kok-Jensen⁶⁴ aceptan a pacientes con FEV₁ entre el 35 y 75 % de edades entre 20 y 70 años. En 1989, la ATS dictó sus recomendaciones para el tratamiento⁵⁴ que son esencialmente iguales a las descritas, pero sin establecer límites a la edad ni al grado de deterioro del FEV₁.

Nuestro grupo ha recogido estos criterios para iniciar en 1989 el protocolo de tratamiento⁶⁵. Estamos de acuerdo con Snider⁶¹ en que, a pesar de las recomendaciones para no tratar a pacientes muy severos (FEV₁ < 35 %) ^{19,64}, no parece ético privarles de un tratamiento que puede resultar beneficioso aun en etapas avanzadas. Por tanto, y siguiendo las recomendaciones de la ATS⁵⁴, individualizamos para cada caso la edad máxima y los valores mínimos de FEV₁. De todos modos no se debe olvidar que el mayor beneficio de la terapéutica sustitutiva lo podemos ofrecer a aquellos pacientes en estadios iniciales para intentar frenar su progresión⁶⁵.

El preparado de AAT procedente de plasma de donante para tratamiento sustitutivo endovenoso fue aprobado para su uso por la FDA en 1987⁶¹ tras varios estudios que demostraron que con la infusión de AAT se conseguían niveles elevados de AAT en suero y fluido recuperado por LBA, así como un aumento significativo de la actividad antielastasa en ambos fluidos. Además, los niveles de AAT en suero se correlacionan bien con los obtenidos en LBA y con la actividad antielastasa a nivel pulmonar^{38,66,67}. El preparado se calienta a 60 °C durante 10 horas con lo que se destruye una posible contaminación por virus de la hepatitis y VIH⁵⁴.

Los estudios farmacodinámicos establecieron el tiempo de semivida del producto en 4,4 días^{38,62,67} con lo que el intervalo inicial de tratamiento fue de una dosis semanal de 60 mg/kg. Más adelante, Hubbard et al⁶⁰ pusieron en marcha un protocolo con dosis mensuales de 250 mg/kg de AAT endovenosa. Con esta dosificación demostraron también unos niveles de AAT y una actividad antielastasa en LBA por encima de los considerados protectores para el pulmón durante la mayor parte de dicho periodo. Esta pauta permitía una mayor comodidad para el paciente y un leve descenso de los costos. No se siguió de mayores complicaciones a pesar de la gran sobrecarga de AAT que se provoca. 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.

Esta pauta mensual es la que utilizamos actualmente en nuestro centro⁶⁵ y hemos observado, al igual que Hubbard et al⁶⁰, que en la última semana del tratamiento, los niveles de AAT con frecuencia descienden a niveles inferiores a los considerados protectores (50 mg/dl). Este hecho hace aconsejable monitorizar los niveles al menos antes de cada dosis y en caso de no superar los 50 mg/dl es preferible administrar la dosis cada 21 días para evitar el potencial efecto nocivo de dejar al pulmón "desprotegido" durante este período de tiempo.

La terapéutica sustitutiva endovenosa hoy disponible no representa el final del camino. A los intentos iniciales infructuosos de actuar estimulando la síntesis y liberación hepática de AAT con drogas como el tamoxifeno⁶⁸, siguieron otros intentos para conseguir moléculas de AAT por técnicas de ingeniería genética. En 1984, el grupo de George et al⁶⁹ comprobó que la AAT obtenida de levaduras por ingeniería genética sustituyendo la Met 358 por Val 358 podía inhibir la elastasa con mayor rapidez y era resistente a la inactivación por oxidación. Esta variante también ha sido obtenida en *E. coli* y probada su función por Courtney et al⁷⁰ junto a otra variante, la resultante de sustituir la Met 358 por Arg 358, obteniendo así una molécula de importante acción como inhibidor de la trombina (a semejanza de la variante natural Pittsburgh).

Aunque la terapéutica endovenosa constituye un acercamiento racional al problema, hay que tener en cuenta que sólo un 2 % de la dosis administrada alcanza el pulmón, mientras el resto difunde por todo el organismo sin ningún beneficio para el paciente⁷¹. Esto ha llevado a iniciar investigaciones para poner en marcha el tratamiento sustitutivo por vía inhalatoria. También esta vía comportaría una mayor facilidad de administración y menor coste sanitario.

La AAT obtenida por recombinación genética carece de las cadenas laterales carbohidratadas por lo cual el 38 % de la cantidad perfundida se excreta por orina en las 3 primeras horas⁷². Este hecho implica que no sea adecuada para tratamiento endovenoso, a pesar de demostrar una correcta actividad enzimática. Sin embargo, sí que puede utilizarse por vía inhalatoria, lo cual supondría el poder extender las indicaciones del tratamiento, ya que se estima que sólo en EE.UU. existen entre 20.000 y 40.000 homocigotos Z por lo que no habría posibilidad de ofrecerles a todos AAT procedentes de plasma de donante.

Hubbard et al⁷¹ han demostrado en estudios experimentales en animales que los niveles de AAT y la actividad antielastasa a nivel alveolar aumentan de forma significativa con la administración de AAT recombinante por vía inhalada. Además, el epitelio respiratorio se ha mostrado permeable a esta proteína pues se la puede detectar en cantidades apreciables en plasma.

Más tarde, el mismo grupo probó esta variedad terapéutica en 16 pacientes, demostrando su eficacia

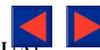
en elevar los niveles de AAT en el alveolo y suero con 2 dosis diarias de AAT recombinante inhalada y sin efectos secundarios^{73,74}.

La investigación de nuevas variantes de tratamiento no acaba aquí y en este sentido se están poniendo a punto nuevas estrategias para intentar dar una solución definitiva al problema. Crystal preconiza un sistema de lavado broncoalveolar (LBA) "reversible", y del material obtenido separa los linfocitos T y los incubaba con un retrovirus que expresa el gen de la AAT humana; luego se vuelve a practicar un segundo LBA para reintroducir en el mismo paciente los linfocitos tratados, que mediante estímulos adecuados producen AAT⁷⁵.

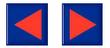
A pesar de que en su día la aparición de AAT comercializada para tratamiento endovenoso supuso una gran innovación terapéutica, es muy probable que en pocos años quede relegada al olvido ante el avance espectacular de las técnicas de ingeniería genética y la imaginación incansable de los investigadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laurell CB, Eriksson SA. The electrophoretic α -1-globulin pattern of serum in α -1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15:132-140.
2. Eriksson E. Discovery of α -1-antitrypsin deficiency. *Lung* 1990; 168 (suppl):523-529.
3. Schultz HE, Heide K, Haupt H. Alpha-1-antitrypsin aus Humanserum. *Klin Wochenschr* 1962; 40:427-429.
4. Eriksson S. Alpha 1 antitrypsin deficiency: lessons learned from the bedside to the gene and back again. *Chest* 1989; 95:181-189.
5. Eriksson S. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Some personal experiences. *Schweiz Med Wschr* 1984; 114:893-894.
6. Carrell RW, Jeppson JO, Laurell CB et al. Structure and variation of human α -1-antitrypsin. *Nature* 1982; 298:329-333.
7. 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.
8. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of α -1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988; 84 (suppl 6A):13-31.
9. Kalsheker N, Morgan K. The α -1-antitrypsin gene and chronic lung disease. *Thorax* 1990; 45:759-764.
10. Rodríguez Cuartero A. Alfa-1-antitripsina: Estudio general, bioquímico, genético y clínico. *Med Clin* 1975; 64:311-317.
11. Senior RM, Tegner H, Kuhn C, Ohlsson K, Starcher BC, Pierce JA. The induction of pulmonary emphysema with leukocyte elastase. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:469-475.
12. Janoff A, Sloan B, Weinbaum G et al. Experimental emphysema induced with purified human neutrophil elastase: Tissue localization of the instilled protease. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:461-478.
13. Carrell RW. The molecular structure and pathology of α -1-antitrypsin. *Lung* 1990; 168 (suppl):530-534.
14. Hutchinson DCS. The epidemiology of α -1-antitrypsin deficiency. *Lung* 1990; 168 (suppl):535-542.
15. Goedde HW, Hirth L, Benkmann HG et al. Population genetic studies of serum protein polymorphisms in four Spanish populations: Part II. *Hum Hered* 1973; 23:235-246.
16. Ogushi F, Hubbard RC, Fells GA et al. 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.
17. Cox DW, Levison H. Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of α -1-antitrypsin (null homozygotes). *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:371-375.



18. Garver RI, Mornex JF, Nukiwa T et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency and emphysema caused by homozygous inheritance of non-expressing α -1-antitrypsin genes. *N Engl J Med* 1986; 314:762-766.
19. Pierce JA. Antitrypsin and emphysema. Perspective and prospects. *JAMA* 1988; 259:2.890-2.895.
20. Lewis JH, Iammarino RM, Spero JA et al. Antithrombin Pittsburgh: An α -1-antitrypsin variant causing hemorrhagic disease. *Blood* 1978; 51:129-137.
21. Gadek JE, Pacht ER. The protease-antiprotease balance within the human lung: Implications for the pathogenesis of emphysema. *Lung* 1990; 168 (suppl):552-564.
22. 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.
23. Idell S, Kucich U, Fein A et al. Neutrophil elastase-releasing factors in bronchoalveolar lavage from patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1.098-1.105.
24. Wewers M. Pathogenesis of emphysema. Assessment of basic science concepts through clinical investigation. *Chest* 1989; 95:190-195.
25. Cochrane CG, Spragg R, Revak SD. Pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. Evidence of oxidant activity in bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Invest* 1983; 71:754-761.
26. Davis WB, Fells GA, Chernick MS, diSant'Agnese PA, Crystal RG. A role for neutrophils in the derangements of the bronchial wall characteristic of cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:207A.
27. Fick RB, Reynolds HY. Pseudomonas respiratory infection in cystic fibrosis: A possible defect in opsonic IgG antibody. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19:151-161.
28. Suter S, Chevallier I. Proteolytic inactivation of α -1-proteinase inhibitor in infected bronchial secretions from patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1991; 4:40-49.
29. Abrams WR, Fein AM, Kucich V et al. Proteinase inhibitory function in inflammatory lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:735-741.
30. Weitz JJ, Crowley KA, Landman SL, Lipman BI, Yu J. Increased neutrophil elastase activity in cigarette smokers. *Ann Intern Med* 1987; 107:680-682.
31. Abboud RT, Fera T, Richter A, Tabona MZ, Johal S. Acute effect of smoking on the functional activity of α -1-protease inhibitor in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:79-85.
32. Mangione S, Kueppers F, Puglia C, Greenspon LW. Erythrocytes prevent inactivation of α -1-antitrypsin by cigarette smoke. *Eur Respir J* 1991; 4:26-30.
33. Riley DJ, Kerr JS. Oxidant injury of the extracellular matrix: Potential role in the pathogenesis of pulmonary emphysema. *Lung* 1985; 163:1-13.
34. Weiss SJ, Regiani S. Neutrophils degrade subendothelial matrices in the presence of α -1-proteinase inhibitor: Cooperative use of lysosomal proteinases and oxygen metabolites. *J Clin Invest* 1984; 73:1.297-1.303.
35. Laurent P, Janoff A, Kagan HM. Cigarette smoke blocks cross-linking of elastin *in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:189-192.
36. Janoff A. State of the art: elastases and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:417-433.
37. Pelham F, Wewers M, Crystal R, Buist AS, Janoff A. Urinary excretion of desmosine (elastin cross-links) in subjects with PiZZ α -1-antitrypsin deficiency, a phenotype associated with hereditary predisposition to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:821-823.
38. 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.
39. Hutchinson DCS. Natural history of α -1-protease inhibitor deficiency. *Am J Med* 1988; 84 (supl 6A):3-12.
40. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe α -1-antitrypsin deficiency PiZ. *Acta Med Scand* 1978; 204:343-351.
41. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and α -1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985; 1:152-154.
42. Wu MC, Eriksson S. Lung function, smoking and survival in severe α -1-antitrypsin deficiency, PiZZ. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:1.157-1.165.
43. 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.
44. Tobin MJ, Cook PJJ, Hutchinson CS. Alpha-1-antitrypsin deficiency: The clinical and physiological features in subjects homozygous for Pi type Z. *Br J Dis Chest* 1983; 77:4-27.
45. Evald T, Dirksen A, Keittelmann S, Viskum K, Kok-Jensen A. Decline in pulmonary function in patients with α -1-antitrypsin deficiency. *Lung* 1990; 168 (suppl):579-585.
46. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Falk RT, Wu M, Crystal RG. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with α -1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:327-336.
47. Liberman J, Winter B, Sastre A. Alpha-1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 1986; 89:370-373.
48. 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.
49. Lieberman J. A role for intermediate, heterozygous α -1-antitrypsin deficiency in obstructive lung disease. *Chest* 1990; 98:522-523.
50. Mittman C. The PiMZ phenotype: Is it a significant risk factor for the development of chronic obstructive lung disease? *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:649-652.
51. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in α -1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1986; 314:736-739.
52. Parham DM, Paterson JR, Gunn A, Guthrie W. Cholangiocarcinoma in two siblings with emphysema and α -1-antitrypsin deficiency. *Q J Med* 1989; 264:359-367.
53. Buist SS. Alpha-1-antitrypsin deficiency, diagnosis, treatment and control: Identification of patients. *Lung* 1990; 168 (suppl):543-551.
54. 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.
55. Cordero Torres R, Saenz de Santamaria FJ, Lozano Gutiérrez F, Soria Monje A, Perez Miranda M. Déficit de α -1-antitripsina asociado a enfermedad de Paget. *Rev Clin Esp* 1983; 171:437-438.
56. Fagerhol MK, Hauge HE. Serum Pi type in patients with pulmonary diseases. *Acta Allergol* 1969; 24:107-114.
57. Hyde JS, Werner P, Kumar CM, Moore BS. Protease inhibitor variants in children and young adults with chronic asthma. *Ann Allergy* 1979; 43:8-13.
58. Michalski JP, McCombs CC, Scopelitis E, Biundo JJ, Medsger TA. Alpha-1-antitrypsin phenotypes including M subtypes in pulmonary disease associated with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:586-591.
59. Cox DW, Huber O. Rheumatoid arthritis and α -1-antitrypsin. *Lancet* 1976; 1:1.216-1.217.
60. Hubbard RC, Sellers S, Czernski 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.
61. Snider GL. Pulmonary disease in α -1-antitrypsin deficiency. *Ann Intern Med* 1989; 111:957-958.
62. 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 (suppl 6A):63-69.
63. Konietzko N. Alpha-1-antitrypsin substitution treatment or prevention of emphysema. *Lung* 1990; 168 (suppl):592-598.
64. Viskum K, Kok-Jensen A. Criteria for α -1-antitrypsin substitution. *Lung* 1990; 168 (suppl):586-591.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Wewers MD, Brantly ML, Casolaro MA, Crystal RG. Evaluation of tamoxifen as a therapy to augment α -1-antitrypsin concentration in Z homozygous α -1-antitrypsin deficient individuals. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:401-404.



69. George PM, Vissers MCM, Travis J, Winterbourn CC, Carell RW. A genetically engineered mutant of α -1-antitrypsin protects connective tissue from neutrophil damage and may be useful in lung disease. *Lancet* 1984; 2:1.426-1.428.
70. Courtney M, Jallat A, Tessier LH, Benavente A, Crystal RG, LeCocq JP. Synthesis in *E. coli* of α -1-antitrypsin variants with potential in the therapy of emphysema and thrombosis. *Nature* 1985; 313:149-151.
71. 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.
72. 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.
73. Hubbard RC, McElvaney NG, Sellers SE, Healy JT, Czerski DB, Crystal RG. Recombinant DNA-produced α -1-antitrypsin administered by aerosol augments lower respiratory tract antineutrophil elastase defenses in individuals with α -1-antitrypsin deficiency. *J Clin Invest* 1989; 84:1.349-1.354.
74. Hubbard RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of α -1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung* 1990; 168 (suppl):565-578.
75. Crystal RG. Reversible bronchoalveolar lavage. Conferencia en "3rd International Conference in bronchoalveolar lavage". Viena 21-6-1991.