



Editorial

Terapia de aumento en la actualidad: con Augmentation Therapy Nowadays: Con

Juan Bautista Gáldiz Iturri

Laboratorio Exploración Funcional, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Cruces, CibeRes, Biocruces, Barakaldo, España

La deficiencia de alfa 1 antitripsina (A1AT) es una enfermedad rara, y en la actualidad no curable. Es una enfermedad infradiagnosticada^{1,2}, siendo el riesgo de desarrollarla dependiente de la concentración de A1AT en combinación con otros factores como el hábito tabáquico o la polución. Aproximadamente el 60% de los pacientes con este déficit y un fenotipo PiZZ desarrollan enfermedad pulmonar y se estima que el 2-3% de los pacientes con EPOC los son por esta deficiencia³.

Se asume una relación entre la concentración sérica de A1AT y la severidad del enfisema (umbral $\mu\text{M/L.11}$) y, desde un punto teórico, en aquellos pacientes con déficit severo la administración de A1AT podría prevenir su progresión⁴. Aun así, diferentes revisiones y estudios han reflejado resultados discordantes.

Pautas de administración

La ficha técnica del producto recomienda la administración semanal lo cual condiciona de manera importante su administración. Por ello se han valorado otras pautas: trisemanal, mensual. Sin embargo hay estudios que muestran que las propiedades farmacocinéticas de A1AT infundido en los regímenes de 120 mg/kg/14 días y 180 mg/kg/21 días no alcanzan concentraciones similares a la dosis semanal⁵. Esto conllevaría que de un modo estricto la pauta debería ser semanal, lo que hace que este tratamiento sea problemático para un número importante de potenciales pacientes teniendo en cuenta que es un tratamiento de «por vida». La posibilidad de aumentar dosis/kg y variar frecuencia de administración está todavía en debate.

Variables de eficacia

Volumen espiratorio forzado 1 sg (FEV1): Inicialmente, el parámetro de eficacia fue la reducción en la caída del FEV1. Los resultados no fueron concluyentes y sin existir estudios aleatorizados, justificándose esta falta de estudios por la necesidad de incluir un número elevado de pacientes para encontrar cambios en esta variable, difícil en esta enfermedad.

En el primer estudio aleatorizado, Dirksen et al.⁶ asignaron al azar a 56 pacientes con deficiencia de A1AT (Pi*ZZ), FEV1 entre 30%-80%, administrando mensualmente A1AT 250 mg/kg o placebo durante 3 años. El objetivo fue comparar la tasa de disminución en el FEV1, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos. La tasa anual media de descenso en el grupo placebo fue de $25,2 \pm 22$ ml vs. $26,5 \pm 15,1$ ml ($p=0,96$) en el grupo con tratamiento, no encontrándose diferencias en variables como la difusión de monóxido de carbono. En nuestro medio⁷, en un análisis de los pacientes incluidos en el registro nacional no se observaron diferencias en la evolución del FEV1, dependiendo si los pacientes hubieran recibido o no tratamiento, los autores reconocen que este resultado no era el esperable. Otros estudios con resultados similares han conducido a que no sea una variable utilizada en la actualidad como parámetro válido.

Densidad pulmonar

La no validez del FEV1 como parámetro de eficacia hizo que se buscaran otras variables. En el trabajo anteriormente citado⁶ se evaluó la densidad pulmonar mediada por tomografía computarizada (TC) observando una tendencia no significativa ($p=0,07$) ($2,6 \pm 0,41$ g/l/año grupo placebo versus $1,5 \pm 0,41$ g/l/año grupo tratamiento).

Posteriormente estos mismos autores presentaron los datos del estudio EXacerbations and CT scan as Lung Endpoints (EXACTLE)⁸, que fue diseñado como estudio piloto para valorar el efecto del tratamiento en la pérdida de densidad pulmonar medida por TC así como su influencia en el número de exacerbaciones. Setenta y siete pacientes fueron asignados aleatoriamente a infusiones semanales de terapia o placebo durante 2,5 años. Hubo tendencias significativas en la densidad de pulmón medida a favor del grupo de tratamiento (la pendiente media de pérdida de la densidad de pulmón PD15 fue de $0,857$ [$-0,065$ a $1,778$]; $p=0,07$). De nuevo no hubo diferencias en la pérdida de la función pulmonar medida según FEV1, DLCO y tasa de exacerbaciones entre grupos. Un posterior análisis de estos datos confirmó que PD15 es el índice más sensible de la progresión del enfisema⁹. Una comparación entre diferentes índices densitométricos indicó que existía una influencia en el resultado según el nivel del volumen inspiratorio al que se

Correo electrónico: juanbautista.galdiziturri@osakidetza.net

realizaba la medición (PD15). Los datos de estos 2 estudios se agruparon y fueron reanalizados¹⁰, observando que el cambio medio en la densidad pulmonar desde el inicio fue $-4,082$ g/l para A1AT y $-6,379$ g/l para el placebo, con una diferencia significativa a favor del grupo en tratamiento.

Entre 2006 y 2010, 180 pacientes con déficit de A1AT fueron aleatorizados para recibir terapia sustitutiva (60 mg/kg) o placebo durante 2 años (estudio RAPID-RCT)¹¹. Se observó una tasa anual de pérdida de densidad del pulmón en TLC, no en CRF o de manera conjunta si se agrupaban los datos a nivel de TLC y CRF, menor en pacientes que recibieron terapia en comparación con placebo ($n = 180$; $-1,45$ g/l/año vs. $-2,19$ g/l/año; $p = 0,017$). Este efecto beneficioso fue confirmado en el RAPID-OLE (open label extensión trial) en el que todos los pacientes recibieron terapia A1-PI. En la actualidad un estudio similar (SPARTA trial) se encuentra en desarrollo¹².

Mortalidad

Existe limitada experiencia sobre la influencia del tratamiento sustitutivo en la mortalidad. En un estudio basado en registro de pacientes¹³ se sugería que pacientes con valores con un FEV1 < 50% y que recibían tratamiento sustitutivo presentaban una mayor supervivencia que los pacientes que no lo reciben. Este estudio no fue controlado prospectivamente para ver si los pacientes recibieron de manera correcta terapia o no y los hallazgos pueden estar artefactados por factores no controlados entre los grupos tratados y no tratados.

Exacerbaciones

Ninguno de los estudios previos mencionados^{6,8} han demostrado influencia sobre las exacerbaciones y algunos trabajos que se citan habitualmente presentan dudas metodológicas¹⁴.

Dos revisiones Cochrane, una reciente¹⁵, concluyen que no existen evidencias para recomendar el tratamiento sustitutivo. En resumen; la efectividad del tratamiento sustitutivo ha generado debate desde su comercialización. Se trata de un tratamiento costoso, incómodo para el paciente (intravenoso, semanal, permanente) en el que las variables utilizadas inicialmente (FEV1, exacerbaciones) se han demostrado no válidas. En los últimos años la utilidad de la TC (PD15) parece ser un parámetro válido para evaluar su efectividad y los resultados parecen ser prometedores en espera de que se puedan confirmar con estudios

en desarrollo (SPARTA). Aun así, no hay que obviar que para su medición es preciso una tecnología (TC, software) no habitual en la mayoría de los hospitales.

Bibliografía

1. Campos M, Shmuels D, Walsh J. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency in the US. *Am J Med.* 2012;125:623–4.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:818–900.
3. De Serres F, Blanco I, Fernández-Bustillo E. PI *S and PI *Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2007;67:184–208.
4. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, Alpha-1 antitrypsin deficiency Registry Study Group. Clinical features of individuals with PI *SZ phenotype of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1718–25.
5. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax.* 2006;61:1059–64.
6. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1468–72.
7. Tirado-Conde G, Lara B, Casas F, Blanco I, Bustamante A, Cadenas S, et al. Factores asociados con la evolución de la función pulmonar en pacientes con déficit de alpha-1 antitripsina en el Registro Español. *Arch Bronconeumol.* 2011;49:503.
8. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng DG, Wencker M, Shaker SB, et al. Exploring the role of CT densitometry: A randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;33:1345–53.
9. Parr D, Dirksen A, Piitulainen E, Deng CH, Stockley R. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2009;10:75.
10. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of a-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: An integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 2010;11:136–44.
11. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha 1 antitrypsin deficiency (RAPID): A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2015;386:360–8.
12. Efficacy and safety of alpha1-proteinase inhibitor (human), modified process (alpha-1 MP) in subjects with pulmonary emphysema due to alpha 1 antitrypsin deficiency (AATD) (SPARTA). *ClinicalTrials.gov Identifier NCT01983241.*
13. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:49–59.
14. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: A new hypothesis with supporting data. *Chest.* 2000;118:1480–5.
15. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. CD007851.