



Original

Características de la población candidata a trasplante pulmonar por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y por enfisema secundario a déficit de alfa 1 antitripsina



Daniela Giacoboni^a, Miriam Barrecheguren^b, Cristina Esquinas^b, Esther Rodríguez^b, Cristina Berastegui^b, Manuel López-Meseguer^b, Víctor Monforte^b, Carlos Bravo^b, Pietro Pirina^a, Marc Miravittles^{b,*} y Antonio Román^b

^a Servicio de Neumología, Universidad de Sassari, Sassari, Italia

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de junio de 2014

Aceptado el 5 de agosto de 2014

On-line el 7 de octubre de 2014

Palabras clave:

EPOC

Déficit de alfa-1 antitripsina

Trasplante pulmonar

R E S U M E N

Introducción: La EPOC y el enfisema secundario a déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) son la primera y la cuarta causa de trasplante pulmonar en el mundo, respectivamente, a pesar de lo cual disponemos de poca información sobre la situación en la que estos pacientes llegan al trasplante.

Métodos: Se identificó a los pacientes trasplantados por EPOC y por enfisema secundario a DAAT en el Hospital Vall d'Hebron entre julio de 1993 y agosto de 2013 y se recogieron datos de la evaluación previa al trasplante.

Resultados: Se incluyó a un total de 217 pacientes trasplantados por EPOC y 19 por enfisema secundario a DAAT. Los pacientes evaluados para trasplante por estas enfermedades presentaban una afectación grave de su enfermedad aunque en los últimos años se observó una tendencia a realizar la evaluación en estadios más precoces. Ambos grupos presentaban características similares, excepto que los pacientes con DAAT eran más jóvenes (43 [7,7] vs. 53,6 [6,1] años; $p < 0,001$), con un menor consumo de tabaco (23,9 [15] vs. 50 [29] paquetes/año; $p = 0,002$) y menor PCO_2 (41,7 [7,6] vs. 47,9 [9,7] mmHg, $p = 0,004$).

Conclusiones: El número de pacientes trasplantados por EPOC ha aumentado progresivamente, observándose una tendencia a realizar la evaluación de trasplante en estadios más tempranos de la enfermedad. Los pacientes evaluados para trasplante por EPOC y por enfisema secundario a DAAT presentan características similares, aunque estos últimos eran más jóvenes, tenían un menor consumo de tabaco y menor PCO_2 .

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Characteristics of candidates for lung transplantation due to chronic obstructive pulmonary disease and alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema

A B S T R A C T

Keywords:

COPD

Alpha-1 antitrypsin deficiency

Lung transplantation

Introduction: COPD and emphysema due to alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) are the first and fourth indications for lung transplantation worldwide, respectively. Despite this, there is little information regarding the health status of these patients at the time of transplantation.

Methods: Patients who received a lung transplant in the Hospital Vall d'Hebron between July 1993 and August 2013 were identified and data from the evaluation prior to the transplant were collected.

Results: A total of 217 patients who received a lung transplant for COPD and 19 in whom the indication was AATD were included. These patients were severely impaired at the time of the evaluation for lung transplantation, although the trend in recent years has been to evaluate patients at earlier stages of the disease.

Baseline characteristics were similar in both groups except that patients with AATD were younger [43 (7.7) vs. 53.6 (6.1) years old, $P < .001$], with less exposure to tobacco [23.9 (15) vs. 50 (29) packs-year, $P < .002$] and lower PCO_2 [41.7 (7.6) vs. 47.9 (9.7) mmHg, $P < .004$].

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmiravittles@vhebron.net (M. Miravittles).

Conclusions: The number of patients receiving a lung transplant for COPD has progressively increased and the tendency is to perform the evaluation in earlier stages of the disease. Patients receiving transplants for COPD and AATD had similar characteristics at the time of the evaluation, although AATD patients were younger and had less exposure to tobacco and lower PCO₂.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Entre enero de 1995 y junio de 2012 se realizaron en el mundo 37.581 trasplantes pulmonares, de los cuales 12.602 (33,5%) fueron por EPOC, que constituye la primera causa de trasplante pulmonar, seguida de la fibrosis pulmonar idiopática y la fibrosis quística. En el grupo de EPOC no se incluyen los pacientes trasplantados por enfisema secundario a déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT), que por sí solo es la 4.^a indicación de trasplante pulmonar, con 2.182 trasplantes realizados en este periodo, lo que supone un 5,8% del total¹.

El DAAT es una enfermedad genética que se asocia a niveles bajos de alfa-1 antitripsina (AAT) en sangre y tejidos y condiciona una predisposición a presentar enfermedad pulmonar y hepática². El enfisema por DAAT es la enfermedad congénita potencialmente mortal más frecuente en la edad adulta y es también la causa más frecuente de morbimortalidad en los pacientes con DAAT grave. Hasta un tercio de los pacientes presentan discapacidad significativa a una edad temprana debido a la enfermedad respiratoria y la supervivencia de estos pacientes es inferior a la de la población general³. La detección suele hacerse en fases avanzadas de la enfermedad, por lo que existe una elevada tasa de infradiagnóstico⁴.

El tratamiento médico de los pacientes con enfisema por DAAT debe incluir las medidas farmacológicas y no farmacológicas comunes a los pacientes con EPOC. Además, desde 1987 se dispone de AAT purificada procedente de plasma de donantes para administración intravenosa. El objetivo es elevar los niveles de AAT en plasma y en el intersticio pulmonar para prevenir la destrucción del parénquima y detener la progresión del enfisema en pacientes seleccionados².

Los pacientes con EPOC con o sin DAAT que presenten un deterioro funcional importante pueden beneficiarse de un trasplante pulmonar con el objetivo principal de mejorar la supervivencia, aunque disponemos de poca información sobre el trasplante por DAAT⁵. El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes con enfisema por DAAT a su llegada al trasplante pulmonar comparadas con las de los pacientes trasplantados por EPOC y describir los posibles cambios observados en las características clínicas de los pacientes evaluados para trasplante desde el inicio del programa de trasplante pulmonar hasta la fecha.

Método

Se realizó un estudio observacional transversal en el que se incluyó a pacientes evaluados para trasplante pulmonar por EPOC con y sin DAAT en el Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona) entre julio de 1993 y agosto de 2013.

El estudio se realizó de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki y la normativa vigente acerca de la realización de estudios de investigación en humanos. Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los participantes, cumpliendo la ley de protección de datos 15/1999.

En el momento de la evaluación para trasplante se recogieron antecedentes patológicos, datos sociodemográficos y clínicos, pruebas funcionales respiratorias, gasometría arterial y prueba de la marcha de 6 min.

Las pruebas de función respiratoria se realizaron mediante el sistema Masterlab (MasterLab, Jaegger, Alemania), siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁶. Se utilizó la prueba de marcha de 6 min para evaluar la capacidad de ejercicio. Esta prueba se estandarizó siguiendo recomendaciones internacionales⁷.

Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un control de calidad de los datos, identificando en cada variable los datos anómalos. En el caso de las variables cualitativas se determinó su frecuencia y porcentaje válido. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana), medidas de posición (cuartiles) y de dispersión (desviación típica o rango intercuartílico [RIQ]).

La comparación de las características de los pacientes en función del año de trasplante o del grupo (EPOC con o sin DAAT) se realizó en el caso de las variables cualitativas a partir del test de chi cuadrado o test de Fisher (si en algún caso la frecuencia observada era <5). En el caso de las variables ordinales se determinó la tendencia lineal a través del coeficiente Tau-c de Kendall. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test t de Student (<2 categorías) y el análisis de varianza ANOVA (en el caso de las variables >2 categorías), test de tendencia lineal y test de múltiples comparaciones (Scheffé). El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS 19.0 (Illinois, Chicago, EE.UU.). Para todos los test se ha determinado una diferencia significativa a partir de un valor $p < 0,05$.

Resultados

Durante el periodo 1993-2013 se realizaron un total de 695 trasplantes pulmonares en el Hospital Vall d'Hebron. De ellos, un 31,2% (n = 217) se realizaron en pacientes con EPOC y un 8% (n = 19) en pacientes con enfisema secundario a DAAT. Los pacientes con DAAT presentaron un fenotipo homocigoto PiZZ en 18 casos y un homocigoto para la variante rara PiYbarcelona⁸ en un caso.

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban una edad media de 53,1 (DE: 6,6) años en el momento de la evaluación para trasplante pulmonar y el 80% (n = 189) eran hombres. Un 95,3% de los pacientes eran exfumadores y el 2,1% fumadores activos. El consumo medio acumulado de tabaco fue de 48 paquetes-año (DE: 29). El FEV1 (%) medio fue del 22,3% (DE: 8,8%). Los datos de gasometría arterial mostraban una PO₂ de 60 mmHg (DE: 10,8) y PaCO₂ de 47,4 mmHg (DE: 9,7). La distancia media recorrida en la prueba de la marcha de 6 min fue de 231,4 m (DE: 86,6). Un 87,2% de los pacientes estaba en tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliaria.

Se observó una tendencia al aumento anual en el número de trasplantes pulmonares por EPOC con una mayor frecuencia en los años 2008, 2010 y 2012 (fig. 1).

Para las tendencias observadas a lo largo del tiempo en las características de los pacientes referidos para trasplante pulmonar se dividió el tiempo del estudio en 3 periodos. Los pacientes evaluados para trasplante en el último periodo (2009-2013) tenían mayor edad (p = 0,001), con un menor porcentaje de pacientes de sexo masculino (p = 0,001) y su afectación respiratoria mostraba un menor deterioro del FEV1 (L y %) (p = 0,038 y p < 0,001 respectivamente), una mejor tolerancia al ejercicio medida a través de la

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes evaluados para trasplante en función del periodo

Variables	Periodo 1993-2002 N = 80	Periodo 2003- 2008 N = 77	Periodo 2009-2013 N = 79	p
Edad (años)	50,9 (7,4)	54,2 (6,2)	54,3 (5,5)	0,001
Sexo (hombre); n (%)	73 (91,3)	61 (80,3)	54 (68,4)	0,001
Hábito tabáquico (exfumador); n (%)	73 (91,3)	75 (98,7)	76 (96,2)	0,189
Consumo de tabaco (paq-año)	43,5 (27)	50,3 (32,7)	50,4 (29)	0,252
FEV1 (l)	0,67 (0,24)	0,69 (0,2)	0,81 (0,4)	0,038^a
FEV1 (%)	20,0 (6,8)	21,7 (7,2)	25,4 (10,9)	<0,001^a
FVC (l)	1,64 (0,5)	1,69 (0,6)	1,9 (0,7)	0,157 ^a
FVC (%)	40,8 (13,9)	39,9 (13)	44,3 (12,6)	0,097
Prueba marcha (m)	212,8 (83,5)	244,0 (82,1)	240,2 (91,3)	0,05^a
PaCO ₂ (mmHg)	48,0 (10,6)	48,0 (9,5)	46,0 (8,8)	0,338
PO ₂ (mmHg)	56,6 (11,1)	60,7 (10,3)	62,9 (10,3)	0,001
Oxígeno domiciliario; n (%)	67 (83,8)	63 (84)	74 (93,7)	0,105

^a Tendencia lineal p < 0,00.

En negrita los valores que son estadísticamente significativos.

Tabla 2
Características demográficas y clínicas de los pacientes evaluados para trasplante por grupo

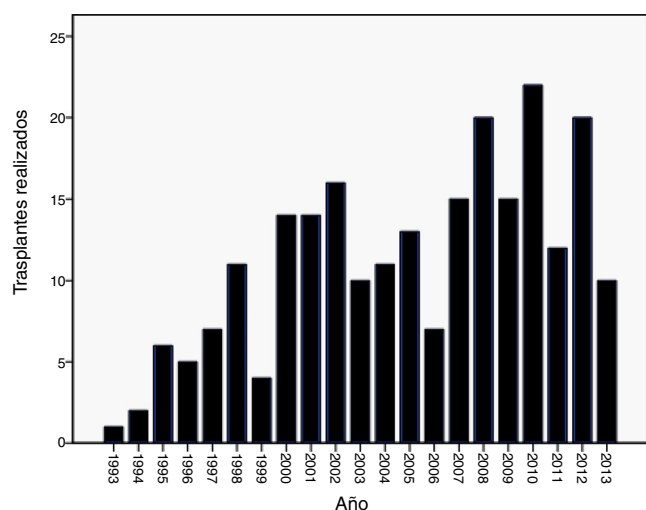
	Pacientes DAAT N = 19 Media (DE)	Pacientes EPOC N = 217 Media (DE)	p ^a
Edad (años)	48,1 (7,7)	53,6 (6,3)	0,002
Sexo (hombre) n (%)	17 (89,5)	172 (79,3)	0,380
Consumo de tabaco (%) (fumadores activos + exfumadores)	18 (94,8)	212 (97,7)	0,208
Paquetes-año	23,9 (15)	50 (28,9)	<0,001
FEV1 (l)	0,689 (0,2)	0,734 (0,4)	0,687
FEV1 (%)	20,2 (5,7)	22,5 (8,9)	0,305
FVC (l)	1,962 (0,6)	1,734 (0,7)	0,170
FVC (%)	44,4 (12,1)	41,5 (13,3)	0,356
Prueba de la marcha de 6 min (m)	199,2 (91,3)	234,4 (85,8)	0,114
PO ₂ (mmHg)	59,4 (6,3)	60,1 (11,1)	0,788
PaCO ₂ (mmHg)	41,7 (7,6)	47,9 (8,7)	0,004
Oxigenoterapia; n (%)	17 (89,5)	188 (87)	0,999

^a Test U Mann-Whitney o chi cuadrado.

En negrita los valores que son estadísticamente significativos.

prueba de la marcha de 6 min (p = 0,050) y mayor PO₂ (p = 0,001) (tabla 1) (fig. 2).

Al comparar las características de los pacientes con enfisema secundario a DAAT y con EPOC se observaron como únicas diferencias que los pacientes con DAAT tenían una edad media menor (43 [7,7] frente a 53,6 [6,1] años; p < 0,001), un consumo de tabaco más bajo (23,9 [15] vs. 50 [29] paquetes/año; p = 0,002) y una PCO₂ inferior (41,7 [7,6] vs. 47,9 [9,7] mmHg; p = 0,004) (tabla 2).

**Figura 1.** Número de pacientes trasplantados por EPOC por año (julio 1993-agosto 2013).

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el número de trasplantes realizados por EPOC ha aumentado de forma paralela al número de trasplantes totales. Los pacientes con EPOC presentan una afectación muy grave de su enfermedad en el momento de su evaluación para trasplante, aunque la tendencia actual es a realizar la evaluación en estadios más tempranos. Los pacientes trasplantados por EPOC o enfisema secundario a DAAT presentan características similares en el momento de la evaluación, excepto que en estos últimos se observa una menor edad y menor exposición acumulada de tabaco.

En este estudio se observó que el número de trasplantes realizados por EPOC en nuestro centro se ha incrementado paralelamente al resto de países, alcanzando la frecuencia máxima en los años 2010- 2012. Sin embargo, el número de trasplantes realizados por DAAT ha disminuido desde el inicio del programa de trasplante y supone solo un 2% del total, mientras que en el resto de países el número de trasplantes realizados por esta causa se ha mantenido estable con una frecuencia que varía según el país, desde el 6% mundial a un 9% en Suecia⁵. Esto ocurre a pesar de que en Suecia ha disminuido la incidencia de nuevos diagnósticos de enfisema por DAAT probablemente a causa de una disminución significativa del tabaquismo⁵. Por otro lado, la disminución del número de trasplantes pulmonares por DAAT observado en nuestro centro puede ser debida a las mejoras en la calidad de vida y los síntomas gracias a los nuevos tratamientos para la EPOC y especialmente a una mayor accesibilidad a la terapia aumentativa con AAT intravenosa, que ha demostrado reducir la caída de FEV1⁹⁻¹¹, la pérdida

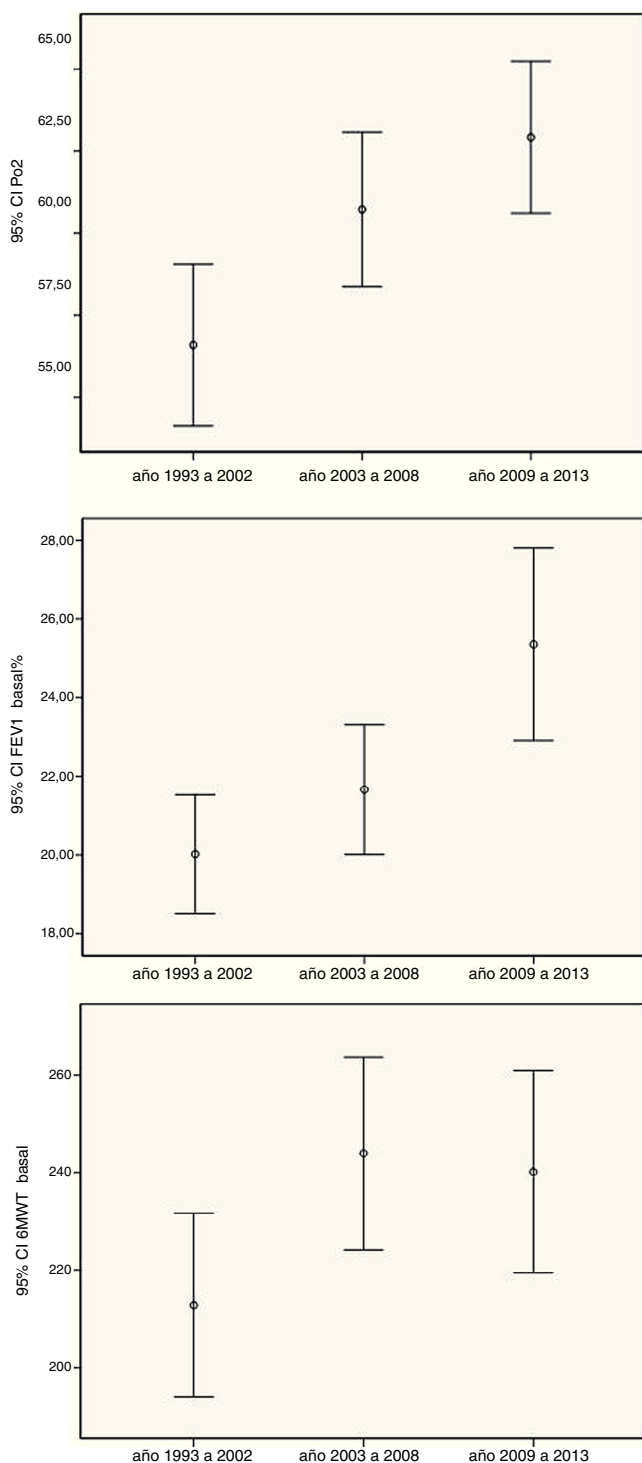


Figura 2. Barras de error de las variables clínicas en función del periodo de trasplante: a) valores de PO₂; b) valores de FEV1%; c) valores de la prueba de caminar 6 min.

de densidad pulmonar^{12,13} y probablemente también la frecuencia de agudizaciones¹⁴ en estos pacientes.

En nuestra serie, en el momento de la evaluación, los pacientes trasplantados por EPOC, con o sin DAAT presentaban una afectación muy grave, con un FEV1 medio del 22,4%. Un 89% estaba en tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliar por insuficiencia respiratoria crónica y se observó una tendencia a la hipercapnia con una PCO₂ media de 47,4 mmHg.

Al analizar las características en función del periodo, se observó que en los últimos años (2009-2013) los pacientes tenían mayor edad y llegaban a la evaluación de trasplante en mejor situación funcional con un FEV1 más alto, mejor tolerancia al ejercicio medida por la prueba de la marcha de 6 min y una PO₂ más alta. Esto puede ser debido a que gracias al aumento en el número de trasplantes, este se ha convertido en una opción terapéutica más aceptada y esto se traduce en un mayor conocimiento por parte de los especialistas y una derivación más temprana de los pacientes a unidades especializadas. Además, el incremento de la demanda hace que la edad límite para recibir un trasplante se haya incrementado y, con esto, la edad media de los pacientes.

Al comparar las características entre ambos grupos, se observó que los pacientes trasplantados por enfisema secundario a DAAT o por EPOC presentaban características similares en el momento de la evaluación para trasplante. Como únicas diferencias, los pacientes con DAAT tenían un menor factor de exposición al tabaco y una edad inferior en el momento de la evaluación, que es lo esperable dada la predisposición a padecer enfisema precoz que confiere la enfermedad². Estas diferencias se han observado también en pacientes en tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliar, ya que los pacientes con DAAT eran también más jóvenes y con menos comorbilidades¹⁵. Nuestros datos concuerdan con la información disponible en el registro español de pacientes con DAAT (REDAAT), donde se observa en el momento de la inclusión en el registro una edad media de 50,5 años con un factor acumulado de 26,7 paquetes-año¹⁶, datos similares también a los del registro italiano¹⁷. En cambio, los pacientes con EPOC sin DAAT tenían una PCO₂ más alta, debido probablemente a que los pacientes con DAAT presentan afectación fundamentalmente en forma de enfisema basal, que condiciona un menor deterioro del intercambio gaseoso que el enfisema de distribución apical^{18,19}.

El trasplante pulmonar se considera una opción terapéutica válida para los pacientes con EPOC y con enfisema secundario a DAAT. Según los últimos datos del registro de la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) la mediana de supervivencia de los pacientes trasplantados de pulmón por todas las causas es de 5,5 años o de 7,7 años para aquellos que sobreviven al primer año tras el trasplante. Los pacientes trasplantados por EPOC y DAAT tienen una mediana de supervivencia de 5,4 y 6,3 años respectivamente (6,8 y 8,4 años para los que sobreviven al primer año)¹. A pesar de estos datos, todavía disponemos de poca información sobre la evolución de los pacientes trasplantados por DAAT; en una serie reciente en Suecia se recogieron datos de 83 pacientes con DAAT trasplantados entre los años 1990 y 2010 y se compararon con un grupo control de 70 pacientes con DAAT no trasplantados a partir del registro nacional sueco de DAAT. Se observó un beneficio significativo en cuanto a la supervivencia en los pacientes con PiZZ trasplantados comparados con los no trasplantados⁵.

En conclusión, los pacientes con enfisema secundario a DAAT llegan a la evaluación de trasplante en una situación de gravedad similar a la del resto de pacientes con EPOC pero en una edad más precoz y con un consumo menor de tabaco. A pesar de que el número de trasplantes por cualquier causa se ha incrementado progresivamente desde 1993, el número de trasplantes realizados por DAAT ha disminuido en nuestro centro debido probablemente a las mejoras en el manejo específico de la enfermedad y a una mayor accesibilidad a la terapia aumentativa. En cualquier caso, es preciso un diagnóstico precoz del DAAT para prevenir la evolución del enfisema pulmonar, tal como recomiendan las guías de práctica clínica^{2,20}.

Contribución de los autores

Daniela Giacoboni ha participado en el diseño del estudio, recogida de datos y elaboración de la base de datos. Miriam

Barrecheguren y Esther Rodríguez han participado en la evaluación y seguimiento de los pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina y EPOC. Cristina Esquinas ha participado en el análisis estadístico. Cristina Berastegui, Manuel López-Meseguer y Carlos Bravo han participado en la evaluación de los pacientes para trasplante pulmonar. Pietro Pirina ha participado en el diseño del estudio. Marc Miravittles ha participado en el diseño del estudio y en la evaluación y seguimiento de los pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina. Antonio Roman ha participado en el diseño del estudio y en la evaluación de los pacientes para trasplante pulmonar. Todos los autores conocen y aprueban los datos presentados y han contribuido en la redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses

Marc Miravittles ha recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educacionales organizados por Boehringer Ingelheim, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Grifols y Takeda, y por asesoría científica de Boehringer Ingelheim, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Almirall, Gebro Pharma y Takeda.

Daniela Giacoboni del Institute of Respiratory Diseases, Sassari University (Italy) ha sido la receptora de una beca Erasmus Placement fellowship en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. Laboratorios Grifols financia el Centro Catalán de Excelencia en Alfa-1 antitripsina mediante una beca no restringida.

Bibliografía

- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:1073–86.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645–59.
- Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin and other proteinase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:309–14.
- Vidal R, Miravittles M, Jardí R, Torrella M, Rodríguez-Frías F, Moral P, et al. Study of the frequency of different phenotypes of alpha-1-antitrypsin in a population of Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:211–4.
- Tanash H, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α 1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1342–7.
- García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Galdiz JB, Giner J, et al. Normativa SEPAR de Espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2014;49:388–401.
- ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
- Jardí R, Rodríguez F, Miravittles M, Vidal R, Cotrina M, Quer J, et al. Identification and molecular characterization of the new alpha-1-antitrypsin deficient allele PI Y_{barcelona} (Asp²⁵⁶-Val and Pro³⁹¹-His). *Hum Mutat*. 1998;12:213.
- Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 1997;10:2260–3.
- Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest*. 2001;119:737–44.
- Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: A meta-analysis. *COPD*. 2009;6:177–84.
- Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of α -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.
- Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, 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.
- Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: A new hypothesis with supporting data. *Chest*. 2000;118:1480–5.
- Ringbaek TJ, Seersholm N, Perch M, Iversen M, Lange P. Prognosis of patients with alpha1-antitrypsin deficiency on long-term oxygen therapy. *Respir Med*. 2014;108:1189–94.
- Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:393–8.
- Piras B, Ferrarotti I, Lara B, Martínez MT, Bustamante A, Ottaviani S, et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2013;42:54–64.
- Holme J, Stockley RA. Radiologic and clinical features of COPD patients with discordant pulmonary physiology: Lessons from alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2007;132:909–15.
- Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1172–8.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50 Suppl 1:1–16.