

Déficit de alfa-1 antitripsina

F. Casas Maldonado

INTRODUCCIÓN

En la década de 1950, Carl Bertil Laurell observó la ausencia de la banda alfa en cinco sujetos. Investigaciones posteriores realizadas por Eriksson pusieron de manifiesto que tres de ellos padecían enfisema y otro tenía una historia familiar de enfisema pulmonar⁽¹⁾. La alfa-1 antitripsina (AAT) es una glucoproteína globular de tamaño medio (52 kDa), secretada predominantemente por el hígado y en cantidades adicionales por páncreas, células epiteliales pulmonares e intestinales, monocitos, macrófagos y otras células. La AAT es el inhibidor de proteasas más abundante en el suero humano (120-220 mg/dl) y tiene una vida media de 3-5 días. Además, impregna todos los tejidos y fluidos corporales en los que actúa como un potente antiinflamatorio natural de amplio espectro, modulando la mayoría de las reacciones inflamatorias que ocurren en el organismo humano. Su diana es la elastasa del neutrófilo, que es capaz de digerir la elastina, las membranas basales y otros componentes de la matriz extracelular, aunque también inhibe la tripsina y la mayoría de las serinoproteasas de los neutrófilos. Aparte de su capacidad antiproteasa, en los últimos años se ha descubierto que la AAT posee capacidad antioxidante, propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, reparadoras de tejidos e inmunomoduladoras, neutralizando las defensinas alfa del neutrófilo, el leucotrieno B4 y la interleucina-8. Por otra parte, modula la adhesión de la elastasa del neutrófilo al receptor de membrana fosfatidilserina del neutrófilo, proceso inicial necesario para la apoptosis, y en este sentido la AAT podría desempeñar un papel importante en la

resolución de la inflamación⁽²⁾ y en la progresión del cáncer de pulmón⁽³⁾.

DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA Y RIESGO DE ENFERMEDAD

El déficit de AAT (DAAT) es una alteración genética que se incluye dentro de las serpinopatías (SERPINA1). El gen que codifica la AAT se expresa fundamentalmente en los hepatocitos (cromosoma 14, posición q31-32,3), está compuesto por tres exones no codificantes (1A, 1B y 1C) y cuatro exones (2 al 5) que codifican la información que da lugar a la proteína, y se transmite por herencia mendeliana simple de manera autosómica codominante. Este gen se caracteriza por un gran polimorfismo y mediante isoelectroenfoque se han identificado unas 120 variantes de las que 30 pueden tener importancia clínica. El conjunto de variantes es denominado sistema Pi (*protease inhibitor*). El alelo normal, presente en más del 85% de los individuos, se denomina M y los mutantes más frecuentes S y Z. Los alelos M, S y Z expresan respectivamente alrededor del 100%, 40% y 15% de AAT, respectivamente⁽⁴⁾.

Los alelos S y Z codifican proteínas anormales, que conducen a un mal plegamiento de la proteína que polimeriza y se acumula en el hepatocito, causando una disminución de las concentraciones plasmáticas de AAT. El DAAT en su forma homocigótica ZZ confiere una predisposición para desarrollar principalmente enfisema pulmonar, diversos tipos de hepatopatías (colostasis neonatal, hepatitis juvenil, cirrosis hepática y hepatocarcinoma) y con menor frecuencia paniculitis, vasculitis ANCA+ y posiblemente otras enfermedades⁽⁴⁻⁶⁾.

El riesgo de presentar enfermedades se asocia principalmente a individuos ZZ (96%) y el 4% restante a variantes deficientes raras y alelos nulos, los cuales no dan lugar a proteína. Los individuos con alelos nulos desarrollan enfisema pulmonar pero no hepatopatía, ya que no expresan AAT y no generan agregados de polímeros en el hígado⁽⁴⁾. Hasta un 60% de individuos ZZ puede desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), siendo el factor de riesgo más importante el grado de tabaquismo, pero existen factores genéticos y ambientales que contribuyen a la variabilidad fenotípica de la enfermedad⁽⁵⁾. En este sentido, algunos estudios apuntan sobre la importancia de la regulación de la expresión del gen de la AAT por elementos reguladores de la región promotora 5'UTR (*untranslated region*) y 3'UTR, el estrés oxidativo, la glutathion S-transferasa, el gen del inhibidor del activador plasminógeno SerpinE2 y el de la interleucina antinflamatoria IL-10, como factores implicados en la variabilidad fenotípica de la enfermedad⁽⁷⁻¹²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

El DAAT es la enfermedad hereditaria más frecuente en población caucásica, donde la incidencia es de 1/2.500-5.000 individuos⁽¹³⁾. Las máximas prevalencias de genotipos ZZ (1:1.500-2.000) se encuentran en el sur de la Península Escandinava, Dinamarca y los Países Bálticos. En España, con frecuencias del alelo S de 104 y Z de 17 x 1.000, tendríamos un MZ por cada 39 individuos, 1 SZ cada 245, y un ZZ cada 3.344, lo que supone la existencia de alrededor de 12.000 sujetos ZZ, de unos 400.000 SZ y de algo más de 1 millón de MZ⁽¹⁴⁾.

CLÍNICA

El riesgo de presentar enfermedades en el DAAT se limita prácticamente a los fenotipos ZZ (96%). El 4% restante se debe a variantes deficientes raras y a los rarísimos fenotipos nulos⁽⁴⁾. Algunos individuos homocigotos ZZ inician su sintomatología con una alteración hepática en la primera infancia. La hepatopatía es de gravedad variable y se debe a la formación de polímeros proteicos que no pueden ser excretados por el hepatocito y se acumulan en su interior (90% en la mutación Z). Hasta el 70% de los recién nacidos ZZ pueden presentar alteración de las pruebas de función hepática pero solo un 10% desarrollan colostasis clínicamente evidente y el 2,5% cirrosis hepática antes de

los 18 años. En adultos, el riesgo de cirrosis hepática depende del sexo y de la edad y es más acusado en varones ZZ mayores de 50 años (20-40%). Un estudio recientemente publicado indica que los sujetos con DAAT PiZZ presentan un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, independientemente de su historia de infección por hepatitis B o C⁽¹⁵⁾. Otra forma clínica más infrecuente es la pancreatitis con nódulos subcutáneos eritematosos y dolorosos generalizados que pueden ulcerarse.

La clínica respiratoria no aparece hasta la edad adulta, como demuestra un estudio realizado en 103 adolescentes PiZZ, diagnosticados en un cribaje neonatal en el que no se encontraron diferencias en las pruebas de función pulmonar frente a un grupo control de la misma edad⁽¹⁶⁾.

Los sujetos con DAAT suelen presentar síntomas habituales de EPOC pero de inicio más precoz. Los síntomas respiratorios suelen aparecer a partir de los 35 años en fumadores y pasados los 45 años en no fumadores. Hasta un 60% de individuos ZZ puede desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo y el factor de riesgo más importante es el grado de tabaquismo. No obstante, no se dispone de datos suficientes sobre la proporción de individuos con DAAT que presentan enfermedad clínicamente relevante. La variabilidad depende fundamentalmente del consumo de tabaco, la presencia de hiperreactividad bronquial, las infecciones respiratorias de repetición y un índice de masa corporal menor de 20^(4,17). La variabilidad clínica y de la afectación de la función respiratoria también podrían ser explicadas por la existencia de polimorfismos genéticos (gen de la sintetasa del óxido nítrico endotelial y de la glutatión S-transferasa)^(10,18).

El declive del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la mortalidad están directamente influidos por la cantidad de tabaco consumido. La medida de la densidad pulmonar mediante tomografía computarizada (TC) también se ha utilizado como marcador pronóstico en pacientes con DAAT y su disminución se relaciona con un incremento significativo de la mortalidad a los 5 años^(19,20).

DIAGNÓSTICO

El DAAT es responsable del 1-2% de todos los casos de enfisema pero solo el 10% de los pacientes con DAAT grave están diagnosticados, debido al bajo índice de sospecha clínica⁽²¹⁾. De hecho, el diagnóstico

se alcanza después de visitar a varios médicos y el intervalo entre la aparición de los síntomas y la identificación de la enfermedad puede ser de ocho o más años⁽²²⁾. Por ello, es importante llamar la atención de todos los médicos acerca de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las principales sociedades científicas de neumología, como la *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), que indican de forma categórica que se debe determinar el nivel sérico de la AAT a todos los pacientes con EPOC^(4,21,23). Se recomienda la determinación de la AAT por nefelometría, siendo considerados como normales valores séricos entre 20-53 mM (116-290 mg/dl)⁽¹³⁾. Un nivel sérico de AAT de 11 mM (57 mg/dl) representa un valor umbral protector por debajo del cual se incrementa el riesgo de que un individuo desarrolle enfisema⁽¹³⁾. No obstante, hay cierta confusión con esta cifra, ya que se han indicado valores de 50 mg/dl, lo cual probablemente se deba a diferencias en el método de determinación de la AAT entre laboratorios y/o error en la conversión a mg/dl. En aquellos pacientes con niveles séricos inferiores al intervalo de la normalidad (116 mg/dl) se recomienda la investigación del fenotipo. El análisis molecular del gen de la AAT es el método de referencia para identificar las variantes alélicas poco frecuentes y para el estudio de los casos en los que

TABLA 1. Candidatos para determinar niveles séricos de alfa-1 antitripsina (tomado de referencia 23).

- | | |
|----|--|
| 1. | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| 2. | Adultos con bronquiectasias* |
| 3. | Asma del adulto parcialmente reversible* |
| 4. | Familiares consanguíneos de individuos con déficit conocido de alfa-1 antitripsina |
| 5. | Clínica de disnea y tos crónica en muchos miembros de una familia |
| 6. | Hepatopatía de causa desconocida |
| 7. | Disminución del pico de alfa-1 proteína en el proteinograma |
| 8. | Paniculitis o vasculitis multiorgánica de causa desconocida |

AAT: Alfa-1 antitripsina.
*La determinación de las concentraciones de AAT de forma habitual en pacientes con bronquiectasias o en pacientes asmáticos debe ser individualizada.

no existe concordancia entre los niveles séricos de AAT y el fenotipo^(4,21,23). Se han desarrollado nuevas técnicas de diagnóstico que facilitan el estudio en gota desecada de los alelos, permitiendo la realización de cribaje en grandes muestras de población⁽²⁴⁾. En la tabla 1 se especifican los candidatos para determinar niveles séricos de alfa-1 antitripsina y en la figura 1 se expone el algoritmo diagnóstico del DAAT⁽²³⁾.

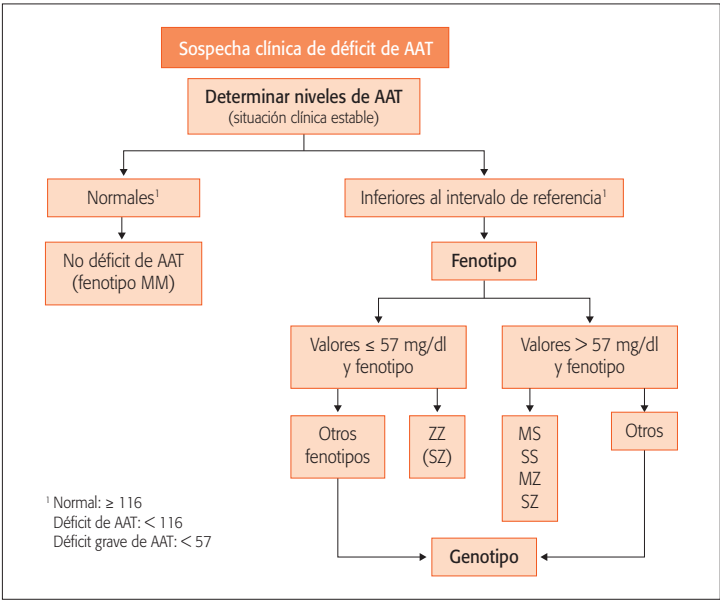


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en el déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) (modificada de referencia 23).

REGISTROS DE PACIENTES

Los registros nacionales e internacionales de pacientes fueron creados para promover su diagnóstico precoz y consensuar criterios de tratamiento del DAAT. En 1997 se constituyó el *AAT Deficiency International Registry* (AIR) como una iniciativa europea auspiciada por la ERS, pero con la pretensión de que tuviera un mayor alcance ya que, junto a países europeos (Reino Unido, Suecia, Dinamarca, Países Bajos, España, Italia, Suiza y Alemania), incluye a representantes de Nueva Zelanda, Australia, Sudáfrica, Argentina, Brasil y Canadá. Sin duda, iniciativas como los registros nacionales e internacionales son la única posibilidad de reclutar un número suficiente de pacientes para poder conocer mejor la historia natural de la enfermedad y servir de estímulo para realizar ensayos clínicos sobre la eficacia del tratamiento aumentativo con AAT.

El Registro Español del DAAT (REDAAT) es anterior al registro AIR, ya que se fundó en 1993⁽²⁵⁾, y los objetivos para su creación fueron: a) conocer las características y la frecuencia del DAAT en España; b) establecer normativas adaptadas a nuestro país sobre el tratamiento y el seguimiento de pacientes con DAAT; c) ofrecer información a los médicos que tratan a estos pacientes en toda España; d) incrementar el conocimiento y el interés por esta enfermedad y disminuir su infradiagnóstico; e) ofrecer soporte técnico para la determinación del fenotipo Pi y, si es necesario, del genotipo en los individuos con sospecha de DAAT.

En España, en base a la prevalencia del alelo Z demostrada, se estima que hay entre 5.000 y 12.000 individuos PiZZ. A fecha 30 de septiembre de 2015, el REDAAT cuenta con 623 sujetos. En el norte de España es donde hay más individuos registrados, siendo Cataluña la comunidad que más sujetos aporta⁽¹¹⁵⁾, seguida por Madrid⁽⁸⁴⁾, Galicia⁽⁷³⁾ y Andalucía⁽⁶³⁾. La mayoría de los neumólogos registran un solo individuo, por lo que la experiencia personal es limitada. El REDAAT facilita la coordinación entre los médicos con interés por esta enfermedad, el acceso a información actualizada y la participación en proyectos de investigación relacionados.

Desde el REDAAT se recomienda una actualización del registro de cada paciente con datos clínicos y espirometría simple cada 6 meses y cada año determinar los volúmenes pulmonares estáticos y la transferencia del CO. La gasometría arterial y la TC de tórax se realizarán cuando haya cambios clínicos que lo justifiquen.

El REDAAT está integrado dentro del área EPOC de SEPAR y mantiene relaciones institucionales con otros registros nacionales (Portugal, Brasil, Argentina) e internacionales (AIR), con el Instituto de Salud Carlos III (laboratorio del REDAAT) así como con la Asociación Española de Pacientes con DAAT, con Orphanet y con otras asociaciones de pacientes.

TRATAMIENTO

Los sujetos con DAAT asintomáticos no fumadores o exfumadores con función respiratoria normal no precisan tratamiento, aunque sí es necesario su seguimiento clínico. En el caso de que el sujeto sea fumador activo, habrá que informarle sobre los riesgos del tabaquismo, aconsejaremos su abandono y ofreceremos tratamiento multicomponente, conductual y farmacológico para dejar de fumar. Aquellos otros con EPOC deben tratarse con las medidas farmacológicas y no farmacológicas comunes a cualquier EPOC según las guías de práctica clínica. En cuando a la cirugía de reducción de volumen pulmonar, los estudios realizados no son concluyentes y por las características de su afectación pulmonar (enfisema de distribución homogénea) se considera que no son candidatos idóneos para ella.

En 1986 Wewers y cols iniciaron las primeras experiencias de tratamiento con AAT iv procedente de plasma de donantes⁽²⁶⁾ y en 1987, la *Food and Drug Administration* (FDA-USA) aprobó su uso de AAT para administración intravenosa (60 mg/kg/7 días) en el enfisema pulmonar por DAAT grave. En la actualidad éste es el régimen de administración recomendado en las normativas de tratamiento de la ATS/ERS en pacientes con DAAT⁽⁴⁾. No obstante, esta pauta semanal plantea varios inconvenientes, tales como un incremento del número de visitas hospitalarias, el absentismo laboral que de ellas se deriva y un mayor número de venopunciones. Estudios previos han evaluado la posibilidad de extender las pautas de administración de AAT a 14 o 21 días en base a su capacidad para alcanzar concentraciones mínimas séricas de AAT superiores a 50 mg/dl. El REDAAT recomendó la pauta de 180 mg/kg durante 21 días ya que consigue mantener los niveles de AAT superiores a 50 mg/dl y es más cómoda para el paciente⁽²¹⁾. Las pautas de 50 mg/kg/7 días y 120 mg/kg/14 días han demostrado mantener las concentraciones mínimas por encima de 50 mg/dl en más del 90% de los pacientes. En ausencia

TABLA 2. Criterios para tratamiento con AAT iv* (modificado de referencia 23).

1. Mayores de 18 años.
2. DAAT grave[†] demostrado por concentraciones séricas $\leq 11 \mu\text{M}$ (57 mg/dl).
3. No fumadores o exfumadores al menos durante los últimos 6 meses.
4. Enfisema pulmonar demostrado por pruebas de función pulmonar y/o TCAR de tórax.
5. EPOC con $\text{FEV}_1 < 80\%$ del predicho[‡], que reciben tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo.
6. Que no presenten un déficit de inmunoglobulina A.
7. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día.

* Se deben cumplir todos los criterios.

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; DAAT: déficit de alfa-1 antitripsina; μM : microMoles; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV_1 : volumen espiratorio forzado espirado en el primer segundo.

[†] Fenotipo PIZZ, variantes deficitarias raras y algunos SZ con valores de AAT $\leq 11 \mu\text{M}$ (57 mg/dl).

[‡] El tratamiento con AAT iv no debe ser suspendido en un paciente ya tratado si su función pulmonar se deteriora y/o su FEV_1 cae por debajo del 25%.

de estudios concluyentes la elección de la pauta se hará de forma individualizada teniendo en cuenta la eficacia bioquímica, las expectativas y disponibilidad de los pacientes y los recursos del centro hospitalario⁽²⁷⁾. El tratamiento con AAT iv es muy seguro y no se ha encontrado ningún caso de transmisión de hepatitis, VIH o enfermedad mediada por priones⁽²⁸⁾.

El REDAAT considera que el tratamiento de los individuos con EPOC asociado a DAAT grave debe incluir el tratamiento farmacológico y no farmacológico recomendado en las guías de práctica clínica de la EPOC. Existe suficiente evidencia científica para recomendar el tratamiento con AAT iv a los individuos con EPOC asociado a DAAT grave, no fumadores o exfumadores, cuyo FEV_1 sea inferior al 80% del predicho y presenten pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema a pesar de recibir un tratamiento óptimo de la EPOC. El objetivo del tratamiento con AAT iv es preservar la función pulmonar, detener la progresión del enfisema, reducir la tasa de exacerbaciones y la mortalidad. Su eficacia se define en base a criterios bioquímicos y clínicos, y ha sido demostrada en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo,

TABLA 3. Procedimiento a seguir de forma previa al inicio del tratamiento con AAT iv (tomado de referencia 23).

- Consentimiento informado[†]
- Pruebas complementarias:
 - Determinación de inmunoglobulinas séricas
 - Analítica hepática completa
 - Investigar virus de hepatitis-B y virus de la inmunodeficiencia humana
 - Pruebas de función pulmonar: espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión del monóxido de carbono
 - Gasometría arterial: si la saturación periférica de oxígeno es inferior al 92%
 - TCAR de tórax
- Vacunación frente a virus de hepatitis-B

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

[†] Disponibles en la web del Registro Español del Déficit de Alfa-1 Antitripsina (<http://www.redaat.es/presentacion.php>) y en el Portal de Salud de la Consejería de la Junta de Andalucía en su área de Consentimientos Informados de Neumología (http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_11_procedimiento_consentimiento_informado/neumologia?perfil=org).

con el análisis de la caída de la densidad pulmonar como parámetro principal de medida^(29,30). Además, la terapia con infusión iv periódica de AAT es el único tratamiento específico que existe para frenar la progresión del enfisema asociado al DAAT, una enfermedad respiratoria minoritaria huérfana.

En la tabla 2 se especifican los requisitos que el REDAAT considera necesarios para aplicar el tratamiento con AAT iv y en la tabla 3 se pormenoriza el procedimiento a seguir antes de iniciar el tratamiento. El REDAAT considera que son necesarios nuevos estudios para conocer mejor los mecanismos que conducen al desarrollo de EPOC en sujetos con DAAT y para determinar, con una evidencia más firme, cuál es el nivel de AAT capaz de proteger al pulmón de la acción elastolítica de la elastasa, en situación de estabilidad y en caso de agudización, así como la dosis necesaria de AAT para alcanzar estos niveles protectores. Asimismo, sería necesario conseguir medios más efectivos de producción y administración de la AAT, que sean más coste-efectivos.

El déficit grave se define por concentraciones séricas de AAT $\leq 60 \text{ mg/dl}$ ($11 \mu\text{M}$), determinadas por nefelometría. Generalmente se asocia con fenotipos PIZZ, y combinaciones de alelos "raros" y "nulos" entre sí o con Z y S. No se considera déficit grave al asociado

a los fenotipos MZ, ni a la mayoría de los SZ, con excepción de aquellos que presenten concentraciones de AAT ≤ 60 mg/dl. El tratamiento con AAT iv solamente está indicado en pacientes con EPOC asociado a DAAT grave, no fumadores o exfumadores, cuyo FEV₁ sea inferior al 80% del predicho y presenten pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema a pesar de recibir un tratamiento óptimo de la EPOC.

Debido a que los hemoderivados pueden contener trazas de IgA y que los pacientes con déficit de IgA pueden tener anticuerpos circulantes anti-IgA, es obligatorio descartar un déficit de IgA antes de iniciar el tratamiento. En la tabla 2 se recogen los criterios para iniciar el tratamiento aumentativo con AAT, debiendo cumplirse todos ellos. En la actualidad disponemos en España de 2 preparados de AAT procedente de plasma humano para su administración intravenosa: Prolastina® y Trypsone® (Grifols).

BIBLIOGRAFÍA

- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Invest*. 1963; 15: 132-40.
- Brantly M. Alpha-1-antitrypsin: not just an antiprotease. Extending the half-life of a natural anti-inflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002; 27: 652-4.
- Topic A, Ljujic M, Nikolic A, Petrovic-Stanojevic N, Popudja-Pantic V, Mitic-Miljkic M, Radojkovic D. Alpha-1-antitrypsin Phenotypes and Neutrophil Elastase Gene Promoter Polymorphisms in Lung Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2011; 17: 75-80.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Resp Clin Care Med*. 2003; 168: 818-900.
- DeMeo DL, Silverman EK. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004; 59: 259-64.
- Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin: more than just deficiency. *Thorax*. 2004; 59: 363-4.
- Hafeez W, Ciliberto G, Perlmutter DH. Constitutive and modulated expression of the human alpha-1 antitrypsin gene. Different transcriptional initiation sites used in three different cell types. *J Clin Invest*. 1992; 89: 1214-22.
- Sittka A, Schmeck B. MicroRNAs in the lung. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 774: 121-34.
- Escribano A, Amor M, Pastor S, Castillo S, Sanz F, Codoñer-Franch P, et al. Decreased glutathione and low catalase activity contribute to oxidative stress in children with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2015; 70: 82-3.
- Rodríguez F, de la Roza C, Jordi R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest*. 2005; 127: 1537-43.
- DeMeo D, Mariani T, Lange C, Lake S, Litonjua A, Celedón J, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3: 502.
- Demeo DL, Campbell EJ, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, et al. IL10 polymorphisms are associated with airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008; 38: 114-20.
- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α -1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 246-259.
- Blanco I, Fernández-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. PI*S and PI*Z alpha-1-antitrypsin deficiency: estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123: 761-5.
- Topic A, Alempijevic T, Milutinovic AS, Kovacevic N. Alpha-1-antitrypsin phenotypes in adult liver disease patients. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2009; 114: 228-34.
- Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M. Lung function in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr*. 1994; 83: 1170-3.
- Silverman EK, Pierce JA, Province MA, Rao DC, Campbell EJ. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1989; 111: 982-91.
- Novorodovsky A, Brantly ML, Wacławiw MA, Chaudhary PP, Ihara H, Qi L, et al. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999; 20: 441-7.
- Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2003; 58: 1020-6.
- Dawkins P, Wood A, Nightingale P, Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir Med*. 2009; 103: 1540-7.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jordi R, Miravittles M y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de de Alfa-1-Antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 645-59.
- Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest*. 2005; 128: 1989-94.
- Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con EPOC asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 185-92.
- Costa X, Jordi R, Rodríguez F, Miravittles M, Cotrina M, Gonzalez C, et al. Simple method for alpha-1-antitrypsin

- deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J*. 2000; 15: 1111-5.
25. Vidal R, Miravittles M, y Grupo de Estudio del Déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 1995; 31: 299-302.
26. Wewers MD, Casolaro MA, Crystal RG. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 539-43.
27. Soy D, De la Roza C, Lara B, Vila S, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax*. 2006; 61: 1059-64.
28. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest*. 2003; 123: 1425-34.
29. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of -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.
30. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al., on behalf of the RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 360-8.