



## EDITORIAL

### Tratamiento sustitutivo más evidencias.

El tratamiento médico de los pacientes con enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) debe comprender las medidas farmacológicas y no farmacológicas comunes a los pacientes con EPOC sin DAAT. Desde 1987 se dispone de AAT purificada procedente de plasma de donantes para administración intravenosa. La sustancia infundida se ha demostrado que mantiene su actividad enzimática en plasma y en lavado broncoalveolar, además su actividad a nivel pulmonar correlaciona de forma directa con su concentración plasmática, lo que permite monitorizar el tratamiento a través de la determinación de las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario ( $C_{min}$ ) o también llamadas concentraciones valle, que corresponden con las concentraciones obtenidas antes de la siguiente dosis tras los intervalos necesarios para alcanzar el estado estacionario.

Hasta la fecha existía un único ensayo clínico que comparó el tratamiento con AAT humana a dosis de 250 mg/Kg/28 días con placebo con un diseño aleatorizado y doble ciego. El estudio incluyó a 58 pacientes tratados durante 3 años y no mostró diferencias significativas en la evolución de la función pulmonar, pero los pacientes que recibieron AAT presentaron una pérdida anual de densidad pulmonar medida por tomografía computarizada de 1,50 g/L comparado con 2,57 g/L en los que recibieron placebo ( $p=0,07$ ). En el mes de junio de este año se ha publicado un nuevo ensayo clínico con 77 pacientes aleatorizados a recibir Prolastina o placebo a dosis semanales durante 2 o 2,5 años y el parámetro de evaluación fue de nuevo la densidad pulmonar medida mediante TC del tórax. Los resultados han mostrado que la medición de la densidad pulmonar es mucho más sensible que otras medidas como la espirometría al evaluar la evolución del enfisema y que los pacientes tratados con Prolastina mostraron una tendencia a una menor disminución de la densidad pulmonar que aquellos tratados con placebo, fuera cual fuera la técnica utilizada para medir los cambios pulmonares.

El efecto del tratamiento sustitutivo en los pacientes graves ( $FEV1 < 30\%$ ) es difícil de observar debido a que estos pacientes fallecen o son sometidos a trasplante pulmonar antes de poder completar un seguimiento suficientemente prolongado. La importancia de tratar a los pacientes graves se ha destacado en una editorial del mismo número del European Respiratory Journal basado en la demostración de la evolución del enfisema incluso en pacientes muy graves.

Marc MIRAVITLLES

## BIBLIOGRAFÍA

**Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al.** Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2009; 33: 1345-1353.

**Soriano JB, Miravittles M.** Your racing horses will help you to quit: a lesson for COPD and alpha-1-antitrypsin deficiency research. Eur Respir J 2009; 33: 1244-1246.



## AGENDA

- A) 5-8 Junio. 42º Congreso Nacional de la SEPAR. Santander.
- B) 12-16 Septiembre. European Respiratory Society Annual Congress. Viena September 2009.

## BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

### ETIOPATOGENIA Y GENÉTICA

1. **McAloon CJ, Wood AM, Gough SC, Stockley RA.** Matrix metalloprotease polymorphisms are associated with gas transfer in alpha 1 antitrypsin deficiency. *Ther Adv Respir Dis.* 2009 Feb;3(1):23-30.

En este trabajo se sugiere que las variantes de la MMP1 y MMP3 se asocian con la transferencia de gases en los pacientes con DAAT, resultados que apoyan un estudio previo en familias. Destacan la importancia de replicar estos resultados para poder evaluar el papel de los inhibidores de las MMP como opciones terapéuticas.

2. **Campos MA, Alazemi S, Zhang G, Salathe M, Wanner A, Sandhaus RA, Baier H.** Clinical characteristics of subjects with symptoms of alpha1-antitrypsin deficiency older than 60 years. *Chest.* 2009 Mar;135(3):600-8.

Los autores describen a una población de pacientes con DAAT detectado por encima de los 60 años y muestran como su evolución es peor que en individuos más jóvenes, hecho que atribuyen a la exposición tabáquica por lo que insisten en la importancia de la detección de AAT en todos los pacientes con EPOC.

### TRATAMIENTO

1. **Brand P, Schulte M, Wencker M, Herpich CH, Klein G, Hanna K, Meyer T.** Lung deposition of inhaled {alpha}1-proteinase inhibitor in CF and {alpha}1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009 Feb 27.

Se describe la administración de Prolastina inhalada en un pequeño grupo de pacientes con DAAT, FQ y voluntarios sanos. Consiguen un depósito pulmonar del 70% de la dosis y no detectan diferencias entre grupos ni efectos adversos por lo que parece un esperanzador progreso en el tratamiento sustitutivo.

### REGISTROS

1. **Thabut G, Mornex JF, Cuvelier A, Padrazzi B, Pison C, Neukirch F, Lafitte JJ, Boczkowski J, Balduyk M, Muir JF, Carles P, Fournier M.** Characteristics of the patients included in the French cohort of patients with emphysema caused by alpha-1 antitrypsin deficiency. *Rev Mal Respir* 2008;25(9):115-22.

Este grupo francés describe las características de su población de pacientes con DAAT aunque no lo presentan como un registro establecido sino una cohorte de estudio su estructura y datos analizados se asemejan a la de registros de otros países.



## OTROS

1. **Wood AM, Harrison RM, Semple S, Ayres JG, Stockley RA.** Outdoor air pollution is associated with disease severity in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009.

En este trabajo se correlaciona mediante modelos de regresión la evolución funcional y radiológica de una población de pacientes con DAAT con algunos contaminantes ambientales detectando que una mayor exposición a ozono se correlaciona con una peor transferencia de gases.

2. **Campos MA, Alazemi S, Zhang G, Wanner A, Sandhaus RA.** Effects of a disease management program in individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD.* 2009 Feb;6(1):31-40.

Se describe un programa de seguimiento de la enfermedad mediante materiales para los pacientes y consultas telefónicas con coordinadores y se evalúan sus resultados mediante cuestionarios de calidad de vida, utilización de medicación y visitas médicas y concluyen que el programa es útil porque mejora todos estos aspectos.

3. **Malerba M, Ragnoli B, Radaeli A.** Exhaled nitric oxide levels in alpha-1-antitrypsin PiMZ subjects. *J Intern Med.* 2009 Mar;265(3):382-7.

En esta publicación se muestra que los niveles de NO exhalado parecen relacionarse con la concentración plasmática de AAT y sugieren que la determinación de NO podría ser útil en el seguimiento de la progresión de la inflamación en las enfermedades respiratorias obstructivas.

## LA PUBLICACIÓN MAS DESTACADA

Cortesía de Talecris Biotherapeutics/Crucell-Berna



**Evaluación del papel de la Densitometría mediante Tomografía Computerizada: Un estudio aleatorizado del tratamiento sustitutivo en el Déficit de Alfa-1.** A. Dirksen et al. *Eur Respir J.* 2009, Feb 5 [Publicación electrónica previa a su impresión].

### **Introducción**

La hipótesis de que la progresión del enfisema en sujetos con Déficit de Alfa-1 Antitripsina (DAAT) podría ser reducida mediante la restauración del balance entre AAT y la elastasa de los neutrófilos condujo al desarrollo del tratamiento sustitutivo. Este tratamiento encuentra justificación clínica basada tanto en datos de eficacia bioquímica (1) como en datos de estudios observacionales bien controlados (2). Actualmente se ha validado la Tomografía Computerizada (TC) como un método novedoso de medición del enfisema, habiendo mostrado una buena correlación con la enfermedad, la capacidad para realizar ejercicio, el estado de salud y la función pulmonar (3).

Los cambios en la densidad pulmonar en la TC son una medida más sensible y específica que la de los cambios fisiológicos tradicionales, tales como el FEV<sub>1</sub>.

Se diseñó el presente estudio **EXACTLE** [EXacerbations and CT scan as Lung Endpoints] con objeto de evaluar el uso de la Densitometría mediante TC para la medición del efecto del tratamiento sustitutivo en pacientes con enfisema por DAAT.



## Materiales y Métodos

### Pacientes

- Se reclutó a los pacientes PiZZ con enfisema grave por DAAT (todos con niveles séricos de AAT inferiores a 11  $\mu$ M) a partir de los registros de pacientes con DAAT de Dinamarca, Reino Unido y Suecia. Los datos demográficos generales y la gravedad de la enfermedad era homogénea; tan sólo había mas varones en el grupo de pacientes tratados con Prolastina<sup>®</sup> y mas mujeres en el grupo del Placebo ( $p=0.021$ ).
- Las tablas muestran la disposición de los pacientes

Intención de Tratar (ITT), todos los pacientes aleatorizados				Intención de Tratar Modificado (mITT), ITT menos pacientes con < 2 TC			
Pacientes	N	Prolastina <sup>®</sup>	Placebo	Pacientes	N	Prolastina <sup>®</sup>	Placebo
Incluidos	77	38	39	Incluidos	71	36	35
Completados	64	35 (92%)	29 (82%)	Completados	65	34 (94%)	31 (89%)

### Diseño del Estudio

- Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos.
- Se aleatorizó a los pacientes para recibir infusiones semanales bien de AAT (Prolastina<sup>®</sup> 60 mg/kg) o placebo (2% albúmina), durante 2-2.5 años.
- Se visitó semanalmente a cada paciente tanto para recibir la medicación, revisar sus diarios, anotar cualquier visita a su médico de cabecera, y la aparición de cualquier efecto adverso (EA).
- Se realizaron TC al inicio, en los meses 12 y 24, con opciones adicionales a los 3 y los 30 meses.
- Se evaluó la función pulmonar post-broncodilatación al inicio, a los 6, 12, 18, 24 y 30 meses.

### Objetivo Principal – Densitometría mediante TC

- Se determinó la tasa de progresión del enfisema mediante el cambio en el percentil 15<sup>º</sup> (PD15) derivado del histograma de distribución voxel de la TC del pulmón total.
- Con objeto de identificar la metodología de evaluación óptima, se incluyendo 2 métodos de ajuste de la variabilidad del volumen pulmonar y 2 métodos estadísticos.

### Otros objetivos

- Se evaluó la Función pulmonar de acuerdo con las recomendaciones europeas (Función Pulmonar, FEV<sub>1</sub>; Capacidad de Difusión del CO en pulmón, DLCO; y Coeficiente de Transferencia, KCO).
- Se recogió la frecuencia de las exacerbaciones mediante los diarios de los pacientes y los formularios de recogida de datos de los pacientes. Se definieron las exacerbaciones de acuerdo con los requisitos de Rodriguez-Roisin (4).
- Para medir el estado de salud se empleó el Cuestionario Respiratorio de S. George (SGQR).



## Resultados

### Objetivo Principal – Densitometría mediante TC

- La disminución de la densidad tanto en el grupo de Prolastina<sup>®</sup> como en el grupo de placebo fue consistente con la progresión del enfisema en cada grupo ( $p < 0.001$ ).
- La pérdida de la densidad pulmonar fue consistente con la pérdida absoluta de masa pulmonar, y fue superior en el grupo del placebo.
- La pérdida de densidad media pulmonar fue menor en el grupo de los pacientes tratados con Prolastina<sup>®</sup> que en el grupo tratado con placebo (valores de  $p$  0.049 - 0.084).
- Las diferencias en la disminución de densidad pulmonar aumentaron a lo largo del tiempo entre los grupos de pacientes tratados con Prolastina<sup>®</sup> y los tratados con placebo (valores de  $p$  0.068 – 0.059).

### Otros Objetivos

- La disminución de función pulmonar observada en ambos grupos no muestra diferencias estadísticas.
- Ambos grupos presentaron una mediana de frecuencia de 2,02 exacerbaciones por año ( $p = 0.265$ ).
- El grupo tratado con Prolastina<sup>®</sup> presentó una menor cantidad de exacerbaciones graves que el grupo del placebo ( $p = 0.013$ ).
- La puntuación media del SGRQ aumentó 1,48 en el grupo tratado con Prolastina<sup>®</sup> y 2,37 en el grupo del placebo ( $p = 0.695$ ).

### Seguridad

- Se observaron tan solo 14 EAs en el grupo tratado con Prolastina<sup>®</sup> frente a 35 en el grupo tratado con placebo.
- Se retiraron 2 pacientes del grupo del placebo y ninguno en el grupo de AAT debido a AEs.

### Conclusiones

- La densitometría mediante TC es una medida mucho mas sensible para evaluar el tratamiento de la progresión del enfisema en pacientes con DAAT que las mediciones fisiológicas o del Estado de Salud
- Los cambios en la Densitometría mediante TC (PD15) concuerdan con el descenso de valores del FEV1.
- Se ha visto una tendencia a la desaceleración de la progresión del enfisema en el grupo de pacientes tratados con terapia sustitutiva con AAT, observándose su consistencia a través de los diferentes métodos analíticos empleados.

### Comentario General

El actual estudio ha servido para identificar una tendencia sugestiva del efecto beneficioso del tratamiento sustitutivo cuando se evalúa a estos pacientes empleando Densitometría mediante TC; mientras que este efecto no es tan evidente cuando se les evalúa mediante el empleo de FEV1. Se han observado hallazgos similares en un estudio aleatorizado controlado con placebo realizado anteriormente y con diseño similar (5). Es de destacar que estos dos estudios hechos con muestras pequeñas han generado información sugerente de un efecto equivalente cuando se evaluaban empleando Densitometría mediante TC, efecto que no se observa cuando se emplea FEV1, que es una medición mucho menos sensible. Así pues, actualmente la Densitometría con TC es una medida técnicamente factible para su empleo como Objetivo Principal en los estudios clínicos de tratamientos modificadores del enfisema.



## Bibliografía

1. Wewers MD et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; **316**: 1055–1062.
2. Seersholm N et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997; 10(10): 2260–2263.
3. Parr DG et al. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2006; 61(6):485–490.
4. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 2): 398S–401S.
5. Dirksen A, et al. A randomized clinical trial of alpha 1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5): 1468–1472.

## NOVEDADES

En el próximo congreso SEPAR se realizará la primera edición del curso sobre Déficit de AAT. Tendrá lugar el viernes 4 de junio y su objetivo es presentar una revisión general sobre el déficit: fisiopatología, diagnóstico, historia natural, tratamiento, casos clínicos ..., con ello se refuerzan las actividades de divulgación que viene realizando el comité del REDAAT desde su fundación.

## SITUACIÓN ACTUAL DEL REDAAT

El ritmo de inclusión de pacientes es similar a periodos anteriores, con 365 casos registrados. El perfil del paciente se mantiene sin cambios en las características generales. Han aumentado las solicitudes de registro de casos MZ por lo que se están reforzando las tareas informativas sobre los requisitos para la inclusión en la base de datos. La distribución geográfica también se mantiene sin novedades.