

## EDITORIAL

Tras una trayectoria de más de quince años en la que los contactos con otros especialistas habían sido anecdóticos y no habían podido culminar, por circunstancias diversas, en una colaboración estable, ahora podemos por fin anunciar que se han incorporado dos pediatras al comité asesor del REDAAT. Con ello se abre una nueva vía de trabajo en el campo del déficit que nos permitirá adquirir un conocimiento más completo de la evolución natural desde el principio de la vida del individuo afectado, y no únicamente desde el comienzo de los problemas de salud a nivel respiratorio.

Además, para completar el proceso de renovación y ampliación del comité asesor, se incorporarán en los próximos meses nuevos miembros que con su participación aseguran la viabilidad de nuestros proyectos y una mejor cobertura geográfica de soporte al resto de compañeros, principalmente neumólogos aunque no exclusivamente, que cada vez con más frecuencia solicitan nuestra actuación como consultores sobre dudas en cuanto a tratamiento o casos clínicos.

Por tanto, las perspectivas futuras son muy halagüeñas ya que contamos con un excelente equipo de profesionales, un soporte técnico de calidad y un apoyo incondicional de la industria farmacéutica que se ve reflejado en las actividades de formación y difusión como se menciona a continuación.

Beatriz Lara  
Gestión del REDAAT

## AGENDA

- A) 15-20 Mayo. International Conference of the American Thoracic Society. San Diego. E.E.U.U.
- B) 5-8 Junio. 42º Congreso Nacional de la SEPAR. Santander.

## BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

### ETIOPATOGENIA Y GENÉTICA

**Valverde R, Rosales B, Ortiz-de Frutos FJ, Rodríguez-Peralto JL, Ortiz-Romero PL.** Alpha-1 antitrypsin deficiency Panniculitis. *Dermatol Clin* 26(2008) 447-451.

Se trata de la primera publicación de revisión de un grupo español sobre panniculitis por DAAT, entidad muy poco frecuente de la que hay una experiencia muy escasa.

**DeMeo DL, Campbell EJ, Brantly ML, Barker AF, Eden E, McElvaney NG, Rennard SI, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Turino G, Sandhaus RA, Silverman EK.** Heritability of lung function in severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Hum Hered.* 2009;67(1):38-45. Epub 2008 Oct 17.

En este trabajo se valora mediante diferentes modelos la influencia de la herencia en la función pulmonar en familias con DAAT.

### TRATAMIENTO

**Sandhaus RA, Turino G, Stock J, Stronge C, Trapnell BC, Silverman EK, Everett SE, Stoller JK.** Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for Pi\*<sup>MZ</sup> heterozygotes: a cautionary note. *Chest* 2008;134(4):831-4.

The Medical and Scientific Advisory Committee of the Alpha-1 Foundation recomienda evitar el tratamiento sustitutivo en pacientes con deficit parcial de AAT, es decir, en los heterocigotos MZ, dada la ausencia de evidencia sobre la eficacia del tratamiento en esta población. También se incide en que la intervención más eficaz en estos individuos es la eliminación de factores de riesgo, principalmente el consumo de tabaco.

## REGISTROS

**Koczulla R, Bittkowski N, Andress J, Greulich T, Schroth S, Kotke V, Vogelmeier C, Bals R.** The German Registry of Individuals with Alpha-1-Antitrypsin Deficiency - A Source for Research on Patient Care. *Pneumologie* 2008 Oct 14.

En esta publicación se describe la población alemana con DAAT incluida en el registro y sus características generales.

## OTROS

**Bakker ME, Putter H, Stolk J, Shaker SB, Piitulainen E, Russi EW, Stoel BC.** Assessment of Regional Progression of Pulmonary Emphysema with CT Densitometry. *Chest*. 2008 Jul 14.

El grupo de Leiden continúa avanzando en la evaluación del enfisema mediante TAC, en este caso muestran la diferente progresión de las lesiones entre los individuos con enfisema no deficientes y los deficientes graves de AAT.

**Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E.** Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Chest* 2008, Aug.

En este estudio se concluye que los pacientes con déficit grave de AAT no tienen una mortalidad superior a la de la población general, sin embargo la causa de fallecimiento sí parece estar relacionada con el déficit, ya que las principales causas de muerte son problemas respiratorios y hepáticos.

**Sitkauskiene B, Serapinas D, Blanco I, Fernández-Bustillo E, Janciauskiene S, Sakalauskas D.** Screening of alpha-1antitrypsin deficiency in Lithuanian patients with COPD. *Respir Med* 2008; 102(11): 1654-8.

Los resultados de este estudio con un número significativo de individuos ZZ diagnosticados, apoya la idea de la utilidad del cribado de AAT en países como Lituania, con una gran población de enfermos de EPOC y una escasa concienciación de los profesionales sobre la importancia de la detección.

## LA PUBLICACIÓN MAS DESTACADA

Cortesía de Talecris Biotherapeutics/Crucell-Berna



**Fuentes de Variabilidad a Largo Plazo en la Medición de la Función Pulmonar: Implicaciones para la Interpretación y Diseño de Estudios Clínicos** *Jensen RL et al., Chest 2007;132: 396-402*

## Introducción

Las variaciones en las pruebas de función pulmonar (PFT) pueden ser debidas tanto a causas de origen técnico (instrumental) como biológico (humano) y se les clasifica convenientemente como intra- ó inter.-individual e intra- ó Inter-poblaciones (1,2). Por lo tanto, la elección de un instrumento y su variabilidad puede tener un gran impacto en la determinación del tamaño de



la muestra en estudios clínicos que usan FEV<sub>1</sub> y DL<sub>co</sub> como objetivos principales (3). Sin embargo, no se han estudiado adecuadamente las contribuciones relativas de los elementos técnicos y biológicos. Los autores han dirigido un estudio aleatorizado, cruzado y monocéntrico, para evaluar las variabilidades intra-instrumento e intra-personal de las mediciones PFT a lo largo de 6 meses.

## **Materiales y Métodos**

### **Población en Estudio**

Se incluyó a hombres y mujeres no fumadores sin historia de patología respiratoria ni sintomatología, sometidos a evaluación y exploración física. Los criterios de exclusión de función pulmonar fueron: FVC o FEV<sub>1</sub> > 120% o < 70% del valor predictivo, o FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%, o DL<sub>co</sub>>120% o < 70% del valor predictivo.

**Tabla 1: Datos Demográficos de la Población en Estudio**

<b>Datos Demográficos</b>	<b>Hombres, n=4</b>	<b>Mujeres, n=7</b>	<b>Total, n=11</b>
<b>Edad, años (rango)</b>	45.5 (34-59)	35.7 (20-60)	39.3 (20-60)
<b>Peso, Kg</b>	78.3±14.5	60.1±5.9	
<b>Altura, cm</b>	177±8.4	161.4±2.4	
<b>Origen Etnico</b>			
<b>Blancos</b>	4	6	10
<b>Afroamericanos</b>	0	1	1

*Se presentan los datos como media ± SD, salvo que se indique de otra manera*

### **Instrumentos Evaluados**

Los instrumentos, fabricantes y modelos fueron: Collins CPL (Ferraris Respiratory; Louisville, CO); Morgan Transflow Test PFT System (Morgan Scientific; Haverhill, MA); SensorMedics Vmax 22D (VIASYS Healthcare; Yorba Linda, CA); Jaeger USA Masterscreen Diffusion TP (VIASYS Healthcare; Yorba Linda, CA); y Medical Graphics Profiler DX System (Medical Graphics Corporation; St. Paul, MN).

### **Evaluaciones**

En cada intervalo de evaluación (inicio, 3 y 6 meses), se sometió a los sujetos del estudio a una medición doble en un periodo de 2 semanas, un instrumento cada día.

Cada sujeto fue sometido a tres maniobras completas de FVC y DL<sub>co</sub> con los instrumentos elegidos.

### **Resultados**

Se obtuvo un amplio rango de valores para FEV<sub>1</sub> (2.2 a 5.6 L) y DL<sub>co</sub> (19 a 41 mL/min/mm Hg [6.36 a 13.73 mmol/min/kPa]).

Los instrumentos fueron responsables del 13 al 58% de la variabilidad total observada para el FEV<sub>1</sub> y del 36 al 70% de la de DL<sub>co</sub>.

La variabilidad del FEV<sub>1</sub> fue de alrededor de la mitad de la variabilidad de DL<sub>co</sub> y la variabilidad instrumental asociada con la medición del FEV<sub>1</sub> fue menor que la variabilidad instrumental de DL<sub>co</sub>.



Se ha identificado una correlación directa tanto técnica como individual entre el grado de variabilidad asociada con la medición de FEV<sub>1</sub> y DL<sub>CO</sub> (Figure 1).

La estimación del tamaño de muestra para detectar una diferencia entre grupos de tratamiento de 0.050 L de FEV<sub>1</sub> y de 0.5 mL/min/mm Hg de DL<sub>CO</sub> o, es de 75-125 y 100-500 individuos, respectivamente.

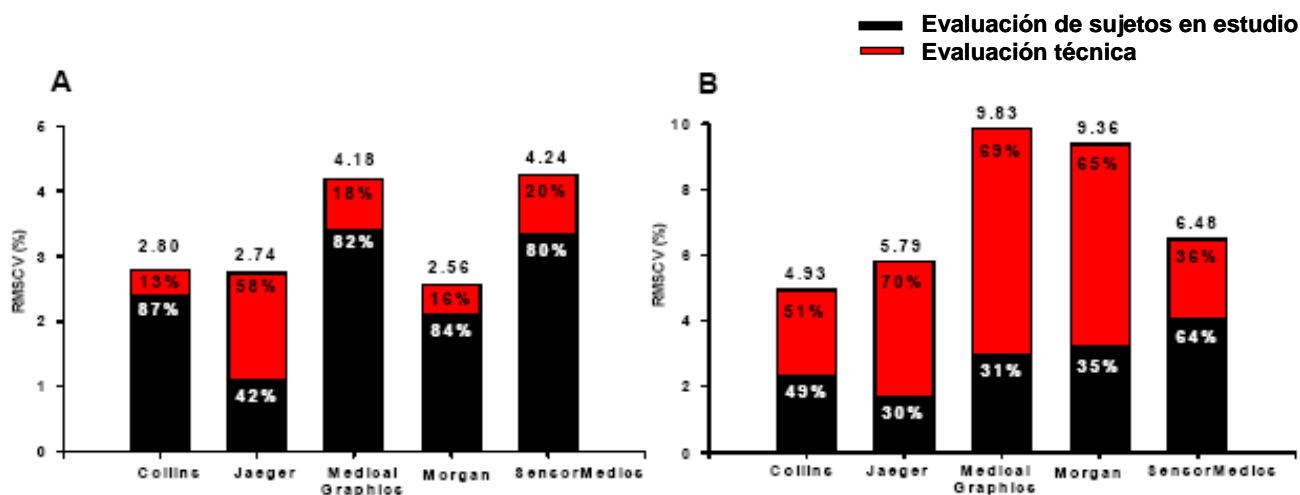


Figura 1: Variabilidad de FEV<sub>1</sub> (A) y DL<sub>CO</sub> (B) atribuidas a aspectos de evaluación técnica y humana. La variabilidad asociada con la repetición de la medición se ha determinado como la raíz cuadrada del coeficiente de variación (RMSCV), calculado como la raíz cuadrada del coeficiente de variación medio al cuadrado. (CV) [CV = SD/mean].

## Conclusiones

La evaluación de la variabilidad sobre los sujetos en estudio combinada con los datos de un estudio independiente de evaluación de la medición simulada de la variabilidad de los dispositivos, permite una diferenciación cuantitativa de los componentes biológicos y técnicos que afectan a su vez a la variabilidad para la medición longitudinal de FEV<sub>1</sub> y DL<sub>CO</sub>.

Tanto la elección del instrumento como la variabilidad de a prueba pueden alterar la determinación de la muestra en los estudios clínicos que emplean FEV<sub>1</sub> y DL<sub>CO</sub> como objetivos principales.

## Comentario

La estandarización de los requisitos para el funcionamiento de los instrumentos y los protocolos de revisión han reducido de manera significativa las variabilidades intra e inter-instrumentales de las PFT.

Sin embargo, se deben de tener en cuenta otros muchos elementos que pueden contribuir a la variabilidad biológica (p.ej.: la interacción entre el paciente y el técnico, ritmo circadiano, enfermedad intercurrente, enfermedad pulmonar de base, ingestión de alcohol o fluctuaciones de los valores de hemoglobinemia). Los elementos específicos de estas fuentes de variabilidad biológica tienen implicaciones directas en el diseño de estudios clínicos, y debería de ser adecuadamente estudiado, mediante estudios posteriores.

## Referencias

1. Becklake, MR, White, N Sources of variation in spirometric measurements: identifying the signal and dealing with noise. *Occup Med* **1993**; **8**, 241-264
2. Miller, MR, Hankinson, J, Brusasco, F, et al Standardization of spirometry. *Eur Respir J* **2005**; **26**, 319-338.
3. Jensen, RL, Teeter, JG, England, RD, et al Instrument accuracy and reproducibility in measurements of pulmonary function. *Chest* **2007**; **132**,388-39.

## NOVEDADES

El pasado mes de diciembre tuvo lugar en Barcelona el Simposium de actualización en DAAT: ¿Hay algo nuevo? Patrocinado por Crucell-Berna y Talecris Biotherapeutics que resultó de gran interés a los asistentes. Anexo a esta edición del boletín se encuentra el resumen de las presentaciones del mismo.

## SITUACIÓN ACTUAL DEL REDAAT

El año 2009 comienza con la ampliación del comité que queda con la siguiente composición:

Coordinadores: Dr. Ignacio Blanco

Dr. Rafael Vidal

Comité asesor: Dr. Lino Álvarez

Dra. Ana Bustamante

Dra. M<sup>a</sup> Jesús Cabero

Dr. Sergio Cadenas

Dr. Francisco Casas

Dr. Cristóbal Esteban

Dr. José María Hernández

Dr. José Luis Herrejón

Dra. Lourdes Lázaro

Dra. M<sup>a</sup> Teresa Martínez

Dr. Marc Miravittles

Dra. María Torres

Gestión: Dra. Beatriz Lara

La página web está funcionando sin dificultades y se han incrementado las visitas en los últimos meses, quizás por la mayor facilidad de acceso al disponer de un dominio directo. El ritmo de inclusión de pacientes es similar a etapas anteriores, se ha incrementado el número de consultas tanto de profesionales como de pacientes recién diagnosticados aunque el número continúa siendo pequeño.



# SIMPOSIUM DE ACTUALIZACIÓN EN DAAT: ¿HAY ALGO NUEVO?

## Workshop 1: Moderador: Dr. M. Miravittles

### Registro Español de DAAT: ¿Qué es y para qué sirve?

Dra. B. Lara

El REDAAT se fundó en 1993 con la intención de ampliar el conocimiento sobre esta patología entre los neumólogos españoles. Tras 15 años de funcionamiento se ha consolidado como grupo de trabajo que consta de un comité asesor, una web ([www.redaat.es](http://www.redaat.es)) que incluye información general sobre el déficit tanto para profesionales como para pacientes, una base de datos de los casos detectados en España y un laboratorio de referencia. Ello ha permitido trabajar en varias líneas de investigación que incluyen la descripción de nuevas variantes deficitarias y diversos programas de cribado poblacional, además de la recogida de múltiples datos sobre los pacientes diagnosticados que permitirán profundizar en la comprensión de la evolución de la enfermedad. También ha trabajado en la elaboración de unas normativas para el diagnóstico y tratamiento del déficit y ha dado su apoyo a otros registros como el brasileño y argentino además de su participación en el registro internacional.

**NORMATIVA SEPAR**

**Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina**

Rafael Vidal<sup>1</sup>, Ignacio Blanco<sup>2</sup>, Francisco Casas<sup>3</sup>, Rosend Jordá<sup>4</sup>, Marc Miravittles<sup>5</sup>, y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina\*

\*Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.  
 \*Servicio de Neumología, Hospital Vall de Nubia, Lengua, Asturias, España.  
 \*Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España.  
 \*Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.  
 \*Servicio de Neumología, Institut Clinic del Torax (IDIBAP), Hospital Clinic, Barcelona, España.

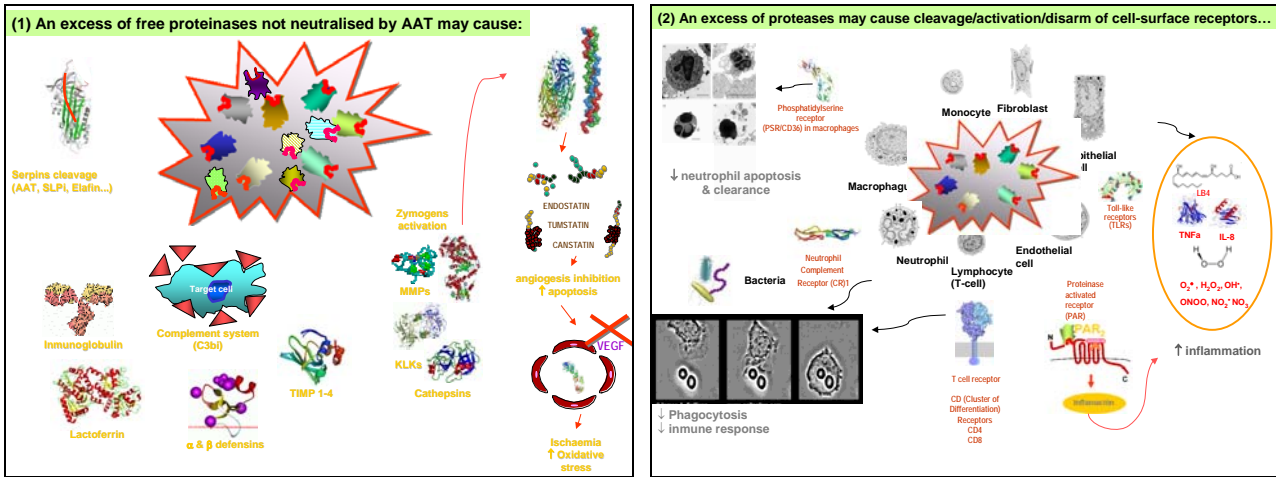
1. Mayores de 18 años
2. Déficit de AAT demostrado por concentraciones séricas inferiores al 35% de la normalidad
3. Fenotipo deficiente PIZZ o variantes raras deficitarias
4. No fumadores al menos durante los últimos 6 meses
5. Enfisema pulmonar demostrado por clínica y FEV<sub>1</sub>/FVC < 70% y FEV<sub>1</sub> < 80%
6. En casos no índice, demostrar una pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año en los casos con FEV<sub>1</sub> del 70-80%
7. Descartar el déficit de IgA
8. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día

**REDAAT: Web y base de datos**

### Evidencias de la Eficacia y Seguridad del Tratamiento sustitutivo con AAT en enfermedades diferentes al enfisema pulmonar .

Dr. I. Blanco

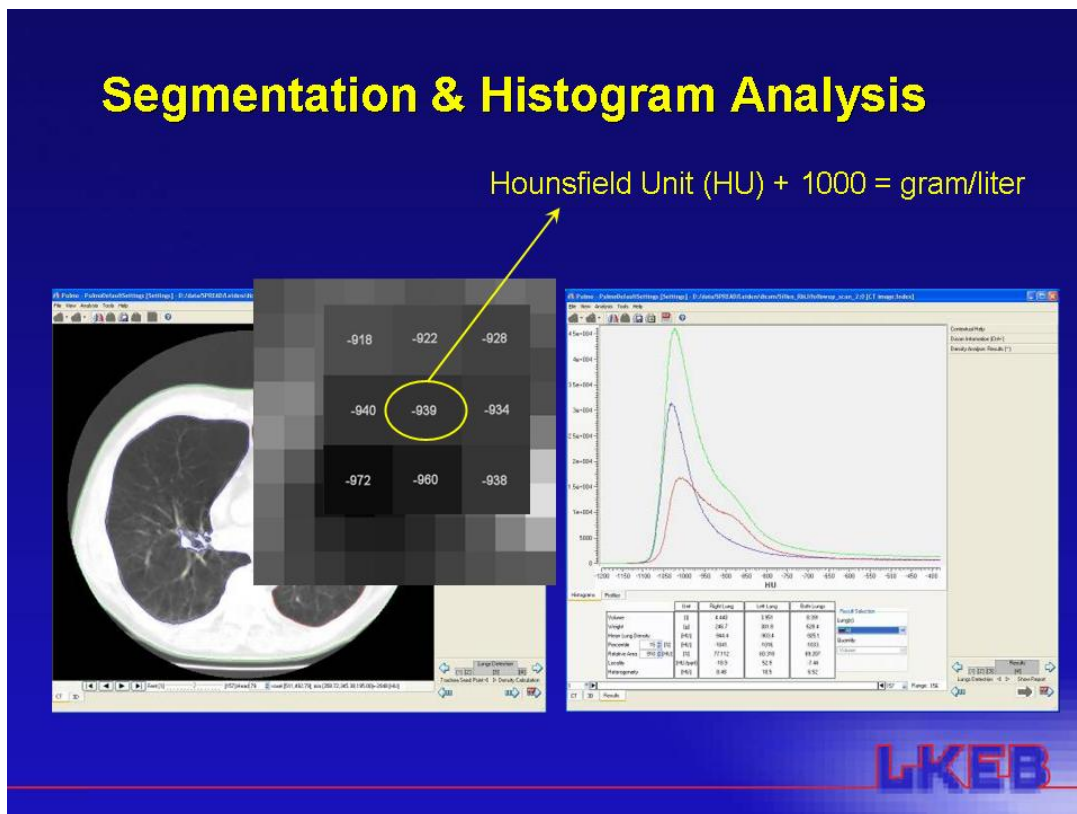
Aunque las principales manifestaciones clínicas del déficit grave de AAT son el enfisema y la hepatopatía se han descrito otras enfermedades asociadas como son la paniculitis, la vasculitis y la fibromialgia. Se han publicado casos aislados de estas patologías en los que el tratamiento sustitutivo mejora los síntomas de la enfermedad y se describen diversas hipótesis sobre la implicación de la AAT su fisiopatología basadas en el impacto sobre la inflamación.



**Análisis con PD15CT-Scan: explicación de su importancia en la evaluación del enfisema.**

Dr. B. C. Stoel

El enfisema se asocia a una pérdida de densidad pulmonar que puede ser medida mediante tac. Se describe la metodología utilizada para la evaluación del enfisema y su posterior validación así como los resultados evolutivos relacionados con la función pulmonar y calidad de vida que se han desarrollado por el investigador desde los años 90 y las posibilidades futuras de desarrollo.



## **Presentación de los resultados del estudio EXACTLE**

Dr. R. Stockley

Diversos estudios sugieren que el tratamiento sustitutivo influye en la frecuencia de las agudizaciones y en la pérdida de función pulmonar medida mediante el FEV1 y la KCO. En el estudio EXACTLE (Exacerbations and CT scan as lung endpoints) además se plantea la pérdida de densidad pulmonar medida mediante TAC como parámetro para evaluar el efecto del tratamiento sustitutivo. La revisión de los estudios existentes y la combinación de sus datos en diferentes modelos estadísticos, además de los datos del propio estudio avalan la utilidad de la densidad pulmonar medida por Tac como parámetro clínico reproducible y válido como medida de la progresión del enfisema y eficacia del tratamiento sustitutivo en la ralentización de dicha progresión.

### High Resolution CT Scan and AAT Deficiency Identification/Quantification



Needham M, Stockley RA. *Thorax*. 2004;59:441-445.

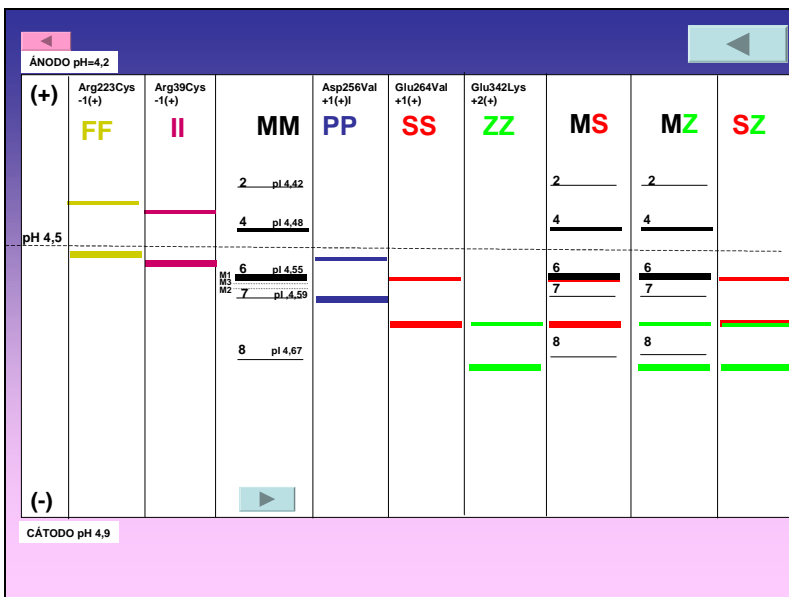


**Workshop 2: Moderador: Dr. R. Vidal**

**Diagnóstico de laboratorio del DAAT: Detección de casos**

Dr. F. Rodríguez-Frías

El diagnóstico de los niveles de alfa-1antitripsina en plasma se realiza habitualmente por inmunonefelometría mientras que el estudio del fenotipo (variantes proteicas) se realiza por isoelectroenfoque y el estudio del genotipo (variantes genómicas) mediante PCR. Se describen las diferentes técnicas y se presentan ejemplos que incluyen el diagnóstico de algunas variantes nuevas poco frecuentes así como la validación y resultados de la determinación de AAT en muestras de sangre fijadas en papel secante.



**Análisis de la evolución del REDAAT**

Dra.G.Tirado

Diversos estudios han intentado profundizar en la historia natural del enfisema por déficit de AAT con resultados diversos y problemas metodológicos. De estos estudio se extrae que los pacientes con déficit fundamentalmente presentan problemas respiratorios y hepáticos y que la exposición al tabaco determina una mayor pérdida de función pulmonar y tiene un impacto en la supervivencia. El impacto del tratamiento sustitutivo no está tan bien documentado. Actualmente se está trabajando en la interpretación de los datos contenidos en el REDAAT con el objetivo de ampliar el conocimiento sobre la historia natural aunque todavía con resultados preliminares.