

La importancia de la deficiencia de alfa-1 antitripsina en el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras patologías pulmonares

Beatriz de Rienzo Modelo,¹ Alberto M. González Chávez,¹ Juan I. Monjarás Guerra,¹ Nicolás González-Jáuregui López,¹ Adrián Méndez Cedillo,¹ Ramón I. Lemus Ramírez,¹ Pedro Azuara Galdeano,¹ Yanira Martínez Altamira,¹ Gabriel Barrera García,¹ Mariam Escamilla Contreras,¹ Reina Rosas Romero,² Catalina Paz Chacón,² Limberth Machado Villarroel,² Jaime E. Morales Blanhir²

RESUMEN. La deficiencia de Alfa-1 antitripsina (AAT) es un desorden genético, caracterizado por su disminución en la concentración sérica. La AAT es un inhibidor de la enzima proteolítica elastasa. Cuando existe un desequilibrio entre proteasas y antiproteasas endógenas como la AAT, se pueden generar patologías que afectan la estructura y función pulmonar y extrapulmonar. Su importancia radica en que produce el 50% de los casos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes menores de 45 años de edad. Estos casos se presentan por el incumplimiento de la principal tarea de la antiproteasa, que es la destrucción de la elastasa neutrofílica. Uno de los aspectos fundamentales para el tratamiento de los pacientes es el diagnóstico oportuno y evitar factores de riesgo que promuevan el progreso del deterioro de la función pulmonar. En esta revisión se analizan los puntos clínicos más relevantes de este trastorno, además se muestra una síntesis de la epidemiología, fisiopatología y avances en el tratamiento.

Palabras clave: Alfa 1-antitripsina, proteasa, antiproteasa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema y elastasa.

ABSTRACT. Alfa-1 antitrypsin (AAT) deficiency is a genetic disorder characterized by a decreased serum concentration of AAT. AAT inhibits elastase which is the proteolytic enzyme produced by neutrophils. When a disequilibrium between endogenous protease and antiprotease such as AAT occurs, it can generate pathologies that affect the pulmonary and extra-pulmonary structure and function. It's importance lies in that it causes 50% of the cases of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients younger than 45 years old. These cases are caused by the inability of the antiprotease to destroy the neutrophilic elastase. One of the fundamental aspects in these patient's treatment is the opportune diagnosis of this disease and the prevention of risk factors that promote the progress of pulmonary function deterioration. This is a review article that analyses not only the most important clinical points of this deficiency, but also offers a synthesis of the most important points in its epidemiology, physiopathology and treatment advances.

Key words: Alfa-1 antitrypsin, protease, antiprotease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, elastase.

INTRODUCCIÓN

La alfa 1 antitripsina (AAT), es un inhibidor de la enzima proteolítica elastasa. Cuando existe un desequilibrio en-

tre proteasas y antiproteasas endógenas como la AAT, se pueden generar patologías que afectan la estructura del tejido conectivo, la función pulmonar y extrapulmonar.

La deficiencia de AAT se describió como una entidad clínica en 1963 por Laurell y Eriksson. Sin embargo, el primer caso se describe hace 800 años en un cadáver de una niña en Alaska¹ y se cree que pudo haber sido el causante de la muerte temprana del músico Federico Chopin.²

La deficiencia de AAT es un desorden genético caracterizado por una mutación en el brazo corto del cromosoma 14. Se define como una disminución de la concentración sérica de la proteasa por debajo de 50 a 80 mg/dL o como la producción de una forma disfuncional de esta proteína.

¹ Universidad Panamericana.

² Servicio de Neumología INNSZ.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir.

Coordinador del Servicio de Neumología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Vasco de Quiroga 15, 1400, Tlalpan. México, D.F.

E-mail: moralesjaime@usa.net

La proteína disfuncional en niveles séricos disminuidos o normales predisponen de igual forma al desarrollo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).³ Esta última entidad se define en las Guías GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung Disease por sus siglas en inglés) como «un estado caracterizado por una limitación usualmente progresiva del flujo aéreo que no es completamente reversible y que además se asocia a una respuesta inflamatoria anormal a gases y partículas nocivas».⁴

Ante la creciente incidencia de la EPOC a nivel mundial es vital el análisis de la deficiencia de AAT como factor causante. La EPOC para el año 2020 se proyecta como la tercera causa de muerte y la quinta de incapacidad.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

La mitad de los pacientes con EPOC severo, que se desarrolla antes de los 40 años de edad, tienen deficiencia de AAT.⁶ Las mutaciones genéticas causantes de la deficiencia de AAT más comunes, se denominan con las letras Z y S. Es importante mencionar que solamente el 1-2% de pacientes con EPOC heredan el déficit de AAT. Se presenta a continuación un análisis de la prevalencia de la deficiencia de la AAT por área geográfica (*Cuadro 1*).

América del Sur

Desafortunadamente, debido a falta de estudios y cohortes, no se puede conocer con certeza la incidencia y prevalencia de la deficiencia de la AAT en esta parte del mundo.⁷

América del Norte

En América del Norte, la prevalencia promedio de PIZ es de 0.0092, mientras que la de PIS es 0.032. En un estudio poblacional aplicado a 20,000 personas del área de St. Louis, MO, Estados Unidos de América, se encontró una prevalencia de 1 por cada 2,800 personas para la variante PIZ.⁷

Europa

En esta parte del planeta la prevalencia más importante de la variante PIZ ha sido registrada en países europeos del Norte y Oeste 0.0140. Ésta alcanza mayores cifras en el sur de Escandinavia, Dinamarca, Holanda y Francia donde existe una prevalencia > 0.0200. La mayor prevalencia a nivel mundial de PIS se encuentra en el Sur de Europa con un promedio de > 0.0564, con un pico encontrado en la Península Ibérica.

Las relaciones promedio de PIS:PIZ son 4.5:1 en el Sur de Europa, 3.5:1 en el Oeste de Europa y 1.1:1 en el Norte de Europa.⁷

Australia y Nueva Zelanda

La prevalencia para PIZ en Australia y Nueva Zelanda es muy similar a las cifras informadas para América del Norte; 0.0151 y 0.0395 respectivamente.⁷

Asia Oriental

La prevalencia para PIZ es de 0.0002 en Japón, 0 en China, y 0.0061 en Corea del Sur. Para PIS las frecuen-

Cuadro 1. Estimados de las cifras mundiales de portadores (Pi MS y Pi MZ) en sujetos con un alto riesgo de desarrollo de enfermedad pulmonar/hepática asociada con la deficiencia de AAT (excluyendo América Central y América del Sur).

Región geográfica	Portadores		Personas con deficiencia de AAT	
	Pi MS	Pi MZ	Pi SZ	Pi ZZ
Europa del Norte	1,064,350	1,027,452	21,150	11,578
Europa Central	10,499,896	3,933,048	85,661	17,514
Europa del Sur	20,148,269	3,946,672	262,780	27,515
Europa Occidental	5,337,818	1,495,680	71,983	10,146
América del Norte	18,469,434	7,155,901	257,708	53,173
Australia/Nueva Zelanda	1,816,658	639,174	28,231	5,476
Medio Oriente/Norte de África	1,669,090	903,232	32,266	10,657
África	17,334,307	1,404,344	75,096	6,412
Asia Central	6,499,962	4,506,979	40,815	20,504
Sureste de Asia	4,063,472	1,605,298	37,898	10,706
Asia Oriental	1,911,276	607,460	3,553	1,771
Total	88,814,533	27,225,242	929,014	175,268

⁸ Luisetti M, Seersholm N. Epidemiología de la deficiencia de alfa I-antitripsina. *Thorax* 2004; 59: 164-169.

cias son 0.0004, 0.0006, 0.0070, respectivamente. Cabe mencionar que la variante AAT M1 encontrada en aproximadamente 20-30% de los caucásicos deficientes de AAT, no se detectó en Japón.⁷

FISIOPATOLOGÍA

La AAT es la antiproteasa más abundante en suero.¹ Es además una glicoproteína de fase aguda, formada por 394 aminoácidos, organizados en 3 láminas β y una zona reactiva móvil. Tiene un peso molecular de 52 kDa. La AAT se produce en las células hepáticas gracias a la información contenida en el cromosoma 14q31-32.3.⁹ El mecanismo de acción de dicha molécula se basa en la zona reactiva móvil, formada en forma fundamental por los aminoácidos metionina y serina. Estos aminoácidos tienen la capacidad de formar un enlace covalente e irreversible con la elastasa neutrofílica. El enlace covalente produce un cambio conformacional drástico, que no sólo logra inhibir a la proteasa, sino que la prepara para ser destruida por el hepatocito¹⁰ (Figura 1).

La elastasa, es una proteasa de serina de 218 aminoácidos que se produce en el neutrófilo en cantidades que alcanzan entre 1 y 2 picogramos. Se almacena en

los gránulos azurófilos de este polimorfonuclear, para ser liberada en forma posterior como mecanismo de defensa en el sitio de inflamación, su finalidad es eliminar los productos de degradación tisular.¹⁰ Entre los diversos sustratos de esta proteína se encuentran componentes de la matriz extracelular como el colágeno, la elastina, fibrina, fibronectina, así como proteínas solubles entre las que destacan los factores de coagulación, moléculas del complemento, inmunoglobulinas, y el receptor IIb/IIIa de las plaquetas.⁹ Además de sus propiedades antimicrobianas, una de las funciones más importantes de la elastasa, la constituye su capacidad contrarreguladora de la respuesta inflamatoria al degradar citocinas como el TNF- α , IL-2, IL-6, IL-1 β y el CD14 que es el principal receptor para los lipopolisacáridos.⁹ A nivel pulmonar, esta molécula representa una de las principales proteasas junto con la colagenasa, hialuronidasa y la tripsina. Todas se encargan de responder contra bacterias gram negativas, hongos, toxinas y lipopolisacáridos bacterianos.¹ En condiciones fisiológicas las proteasas de serina deben activarse solamente ante procesos inflamatorios. Por lo mismo, debe existir un equilibrio estricto entre éstas y las antiproteasas con la finalidad de evitar daños a nivel tisular que provoquen alteraciones tanto estructurales como funcionales en el órgano que las contenga (Figura 2). La AAT es la molécula encargada de mantener en equilibrio los efectos de la elastasa neutrofílica en las vías respiratorias, para proteger al tejido conectivo pulmonar de los efectos de dicha proteasa.¹⁰

La deficiencia de AAT se debe a mutaciones en el gen que la codifica y que se traduce en cambios estructurales a nivel de la zona reactiva de la molécula. El alelo M del gen codifica para niveles normales de AAT. La mutación S consiste en la sustitución de un ácido glutámico por valina que tiene como resultado una disminución de los niveles plasmáticos de AAT de aproximadamente el 40% en los pacientes homocigotos. Actualmente se sabe que los sujetos con deficiencia de AAT que no presentan sintomatología o que tienen una manifestación leve de la enfermedad, son portadores de la combinación heterocigótica PIS. La más grave es la mutación Z que consiste en la sustitución de un ácido glutámico por una lisina. Esta última tiene como resultado una disminución del 85% en los niveles de AAT en plasma en los pacientes homocigotos.¹¹

El hallazgo característico en la deficiencia de AAT, es la disminución en su concentración en plasma por debajo de 50 a 80 mg/dL. Cabe mencionar que la deficiencia plasmática de AAT, no se debe en realidad a una falta de síntesis de la molécula; sino a una alteración estructural en la misma producida justo antes de que ésta sea liberada por el retículo endoplásmico del hepatocito. Dicha alteración consiste en un bloqueo en

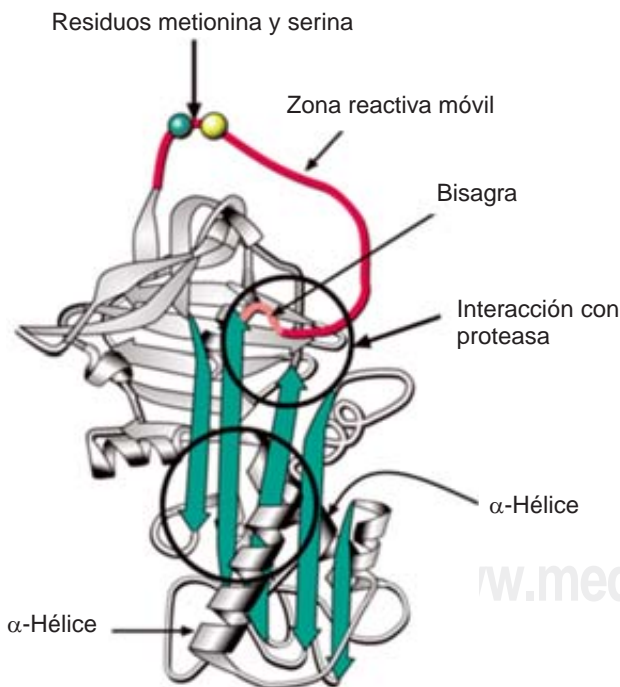


Figura 1. Estructura terciaria de la α 1-antitripsina humana. Modificada de: PeproTech Inc. Cytokines for the Americas. Serpins, Serpinopathies, and Conformational Diseases. <http://www.peprotech.com/content/focusarticles.htm?id=134>

la secreción de la molécula, ya que las mutaciones, principalmente la Z, permiten la apertura espontánea de la lámina β principal o lámina A.¹ Esta alteración produce que la siguiente molécula de AAT que se produce por el retículo endoplásmico hepático pueda fusionarse con el centro reactivo de la molécula en la que se produjo la apertura, resultando en la formación de largos polímeros compuestos por las moléculas mutadas de la antiproteasa.¹¹

Los polímeros forman agregados a manera de inclusiones PAS (Periodic Acid Shift por sus siglas en inglés) positivas en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y en forma libre a nivel del tejido pulmonar en los pacientes que presentan la alteración genética. A nivel hepático, la acumulación de los polímeros produce muerte celular por un mecanismo del que aún se conoce poco, que se traduce en forma clínica en el desarrollo de cirrosis hepática¹¹ (Figura 3).

Al ser la AAT un reactante de fase aguda, se produce un aumento en la velocidad de polimerización de las moléculas ante procesos inflamatorios y aumentos en la temperatura corporal. El desequilibrio entre las proteasas y las antiproteasas a nivel pulmonar permite la acción excesiva

de la elastasa neutrofílica, produciendo una degradación ilimitada de la elastina y otros componentes de la matriz extracelular de las vías respiratorias inferiores.¹¹

A nivel pulmonar estos cambios son uno de los factores que promueven el desarrollo del enfisema basal panlobulillar.¹

Uno de los principales factores desencadenantes y agravantes del daño a nivel tisular es el tabaquismo que produce irritación del epitelio bronquial. El humo del cigarro permite la acumulación de neutrófilos a nivel del parénquima pulmonar e induce una mayor producción de IL-8¹ (Figura 4). Estudios de reciente publicación, han demostrado que los polímeros formados por las moléculas mutadas de AAT son capaces de inducir la liberación de mieloperoxidasa y moléculas de adhesión neutrofílica. Existe evidencia de que los niveles normales de la AAT bloquean al proceso apoptótico al ejercer un efecto inhibitor sobre la acción de la caspasa-3 en las células endoteliales pulmonares. Esta es una de las principales teorías actualmente en investigación para intentar mejorar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos productores del daño pulmonar por deficiencia de AAT.¹⁰

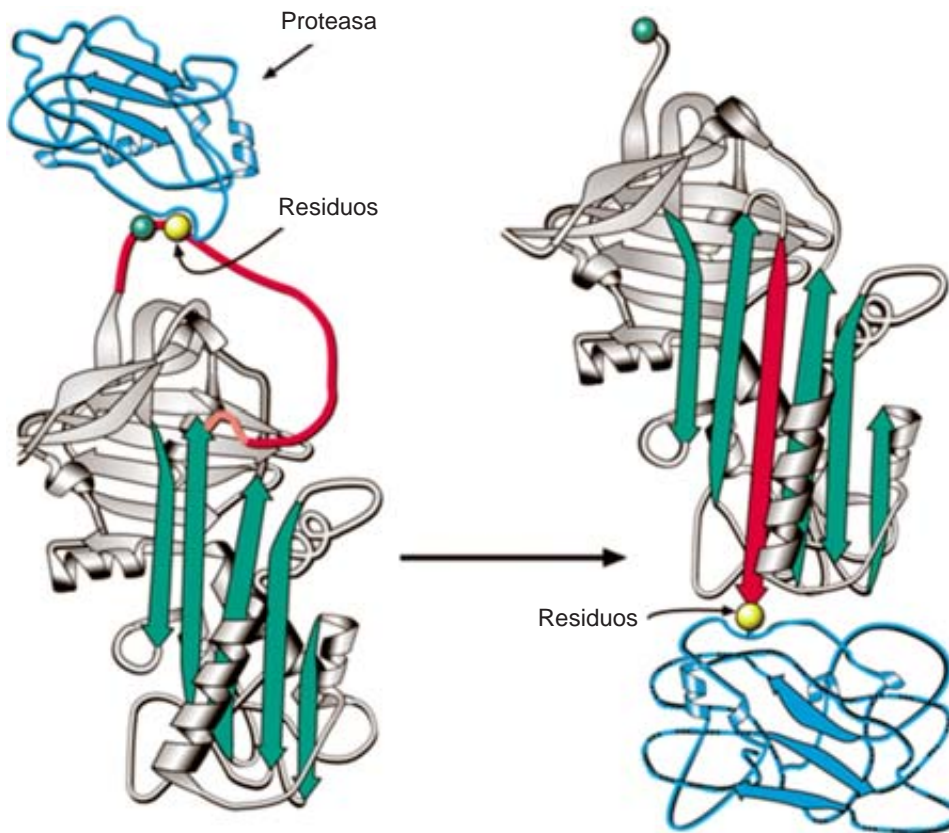


Figura 2. Formación del complejo proteasa-antiproteasa. Modificada de: PeproTech Inc. Cytokines for the Americas. Serpins, Serpinopathies, and Conformational Diseases. <http://www.peprotech.com/content/focusarticles.htm?id=134>

Es importante mencionar que los pacientes con deficiencia de AAT no sólo tienen más predisposición a infecciones pulmonares, sino que se presentan de una forma más grave. Esto se debe a que la liberación de citocinas inducida por la invasión de los microorganismos, atrae más neutrófilos sensibilizados para la liberación de leucotrieno- β 4 e IL-8 que son los principales mediadores inflamatorios en la patogenia de la enfermedad pulmonar obstructiva, en pacientes con deficiencia de AAT.¹¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al ser la deficiencia de AAT una enfermedad de baja prevalencia, genera expresiones clínicas poco conocidas. Dentro de la sintomatología predominan las manifestaciones por afección a nivel pulmonar y hepático, aunque están otros sistemas involucrados.³ En esta revisión, sólo se expondrán las manifestaciones pulmonares.

Generalmente, transcurren aproximadamente 7 años entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de la

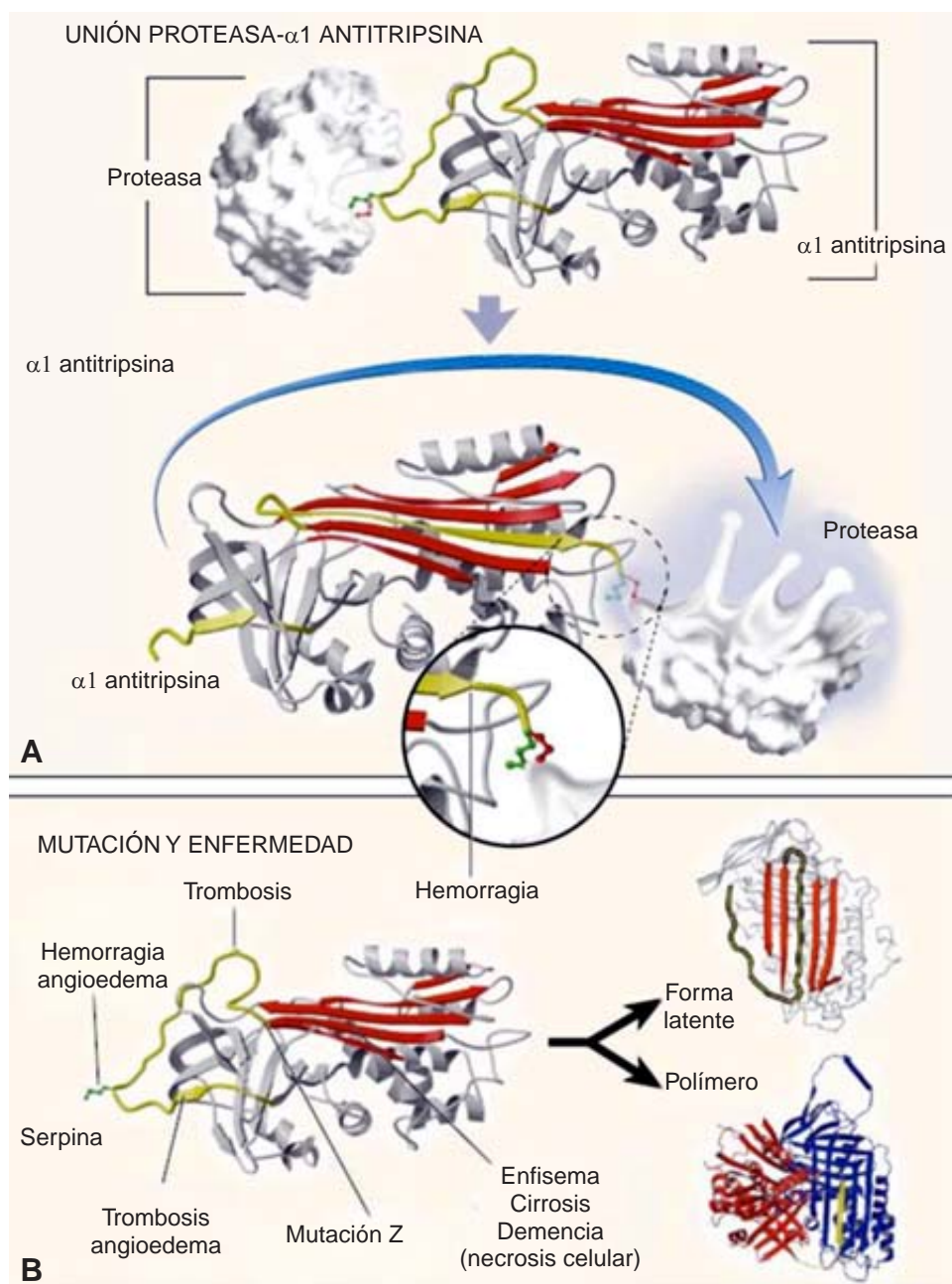


Figura 3. Modificado de Lomas D, Carrell R. Alpha-1 antitrypsin deficiency, a model for conformational diseases. N Engl J Med, 2002; 346(1).

enfermedad. Las manifestaciones antes de los 25 años de edad son poco comunes, pero cuando se presentan se caracterizan por un cuadro clínico de disnea, tos, expectoración y sibilancias.³ Debido a que inicialmente el patrón obstructivo del paciente revierte ante el uso de broncodilatadores, es común que se realice un diagnóstico incorrecto de asma en la adolescencia. No existen diferencias clínicas entre los pacientes fumadores y no fumadores que tienen esta deficiencia, con la excepción de que la presentación será en edad más joven en los fumadores, aproximadamente entre los 32 y 41 años.

Se ha demostrado que el 43% de las personas con deficiencia de AAT cumplen con el criterio diagnóstico para bronquitis crónica (tos con expectoración de 3 meses de evolución durante 2 años no necesariamente consecutivos). Además, entre el 41% y el 43% de los pacientes tienen bronquiectasias que se observan en la tomografía computarizada de tórax, y un 50% presenta exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva subyacente, predominantemente en aquellos que padecen bronquitis crónica.

El estudio de cohorte más numeroso que se ha realizado en pacientes con deficiencia de AAT fue en una muestra de 1,129 personas. Éste demostró que el síntoma más frecuente fue la disnea (84%), seguida por las sibilancias (65%) y tos de características no específicas en 42%.¹⁴

Además de los signos y síntomas clínicos, los pacientes presentan alteraciones en la espirometría. La FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo por sus siglas en inglés Forced Expiratory Volume) y FVC (capacidad vital forzada por sus siglas en inglés Forced Vital Capacity) se encuentran disminuidos, y sus valores no son concordantes con el índice tabáquico del paciente, en caso de que éste fume. Pacientes fumadores con

deficiencia de AAT, disminuyen su FEV₁ 70 mL/año en comparación con 41 mL/año que presentan los pacientes no fumadores con la misma deficiencia.¹⁴

A pesar de lo antes mencionado, no existe ningún hallazgo físico o síntoma clínico lo suficientemente sensible o específico para utilizarse en el diagnóstico de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Se recomienda realizar estudios para la detección de deficiencia de AAT a los pacientes que presenten un patrón obstructivo persistente de las vías respiratorias en el estudio de espirometría. Otras manifestaciones que sugieren la realización de estudios de diagnóstico para la detección de esta patología son:

- EPOC en individuos jóvenes (menores de 45 años).
- EPOC en individuos que no fuman o fuman poco.
- EPOC caracterizado por cambios en la radiografía de tórax, y más aún si los cambios son basales.
- Historia familiar de EPOC y/o enfermedad hepática
- Evidencia clínica o historia de paniculitis
- Evidencia clínica o historia de enfermedad hepática crónica inesperada

El diagnóstico de la deficiencia severa de AAT se confirma con la demostración de niveles séricos por debajo de 50 a 80 mg/dL, en combinación con un genotipo deficiente, generalmente determinado con métodos de focalización isoelectrica.³ Se han desarrollado técnicas que permiten la extracción y expansión del ADN del suero y de la sangre utilizando PCR para identificar genotipos con deficiencia de AAT, las cuales ofrecen una alternativa diagnóstica.³

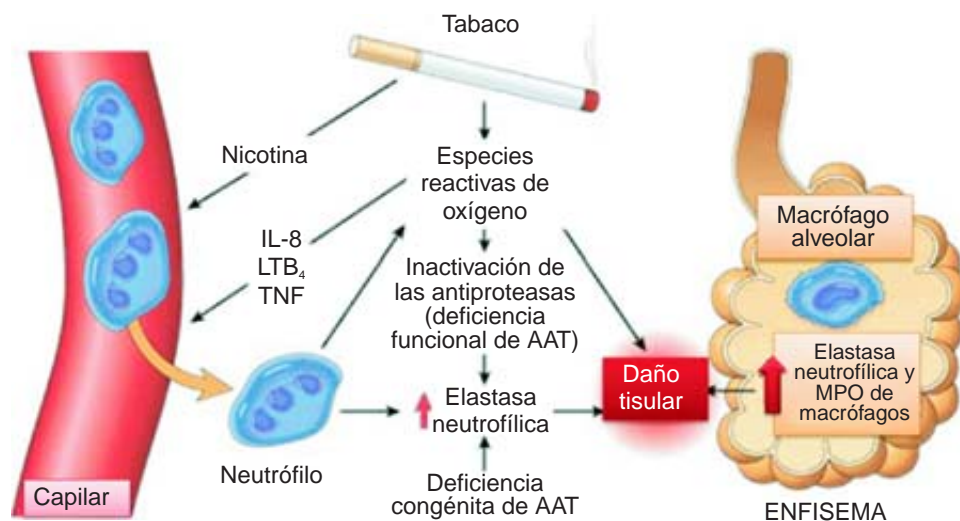


Figura 4. Efecto del tabaquismo en pacientes con deficiencia de AAT. Modificada de: Kumar: Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Obstructive Pulmonary Diseases.

TRATAMIENTO

La meta actual en el tratamiento de la deficiencia de AAT es elevar los niveles y la concentración de esta antiproteasa, en el intersticio pulmonar por encima del límite protector.

La AAT puede ser purificada a partir del plasma de individuos sanos y administrada por vía endovenosa a individuos que padecen la deficiencia. El mínimo a alcanzar en la terapia de reemplazo endovenosa es por arriba de 80 mg/dL, esta es la cifra que protege del daño pulmonar.¹² El rango normal de los niveles plasmáticos de AAT es de 150 a 350 mg/dL. La estrategia a seguir en el tratamiento es la siguiente:

1. Cambio en estilo de vida

Para reducir el riesgo de desarrollar problemas pulmonares se debe dejar de fumar y evitar la exposición a polvo y a vapores tóxicos e irritantes. Además, en los pacientes que ya presentaron EPOC, está indicado el uso de broncodilatadores, vacunas contra la gripe y neumonía, corticosteroides, dieta adecuada y según sea el caso la administración de oxígeno suplementario. Para disminuir el riesgo de enfermedades hepáticas, se debe moderar el consumo de alcohol, disminuir la ingesta de grasas y evitar la exposición a químicos que se absorben por la piel.

2. Terapia de reemplazo por vía endovenosa

La vía endovenosa es actualmente la más directa y eficiente para elevar los niveles de AAT en el plasma y el intersticio pulmonar. El esquema que mostró mejores resultados, seguridad y mantenimiento de los niveles de AAT, fue la administración de una dosis semanal de 60 mg/kg. No recupera el daño establecido. Sin embargo puede evitarse el progresivo deterioro de la función pulmonar.

3. Tratamiento quirúrgico

Se puede realizar desde la resección de las zonas del pulmón con destrucción total de las paredes alveolares, hasta los trasplantes de uno o dos pulmones con el corazón. Estas cirugías buscan mejorar la función pulmonar o la calidad de vida.

NUEVOS TRATAMIENTOS

Nuevos tratamientos específicos para la deficiencia de AAT

Es imperativo encontrar una fuente alternativa que no sea el plasma humano. El principal problema de este trata-

miento es su limitado abastecimiento y la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Por lo mismo, están en desarrollo fuentes recombinantes/transgénicas de la proteína AAT humana y la evaluación de inhibidores sintéticos de la elastasa de los neutrófilos.¹⁵

La terapia inhalatoria con derivados plasmáticos requiere dosis menores que las necesarias para la vía endovenosa. Ésta llega directamente a los pulmones y reconstruye la pantalla antiproteasa de las vías respiratorias inferiores, reduciendo la inflamación.¹⁵

La terapia génica busca aumentar los niveles de AAT en la síntesis de ésta, por medio de la modificación del gen localizado en el cromosoma 14.32.1.

La terapia de reemplazo con productos recombinantes y/o transgénicos, carece de evidencia que señale su seguridad y efectividad en la prevención del daño pulmonar. A pesar de esto, los inhibidores sintéticos de elastasa se han utilizado para el tratamiento de exacerbaciones de la EPOC. Otra terapia(s) propuesta(s) es (son) la utilización de los bloqueadores de la polimerización, utilizados en enfermedades de transporte proteico como la fibrosis quística.¹⁶

Prolastin

Este medicamento fue aprobado en EUA en 1987 y continúa su uso. Al momento también se encuentran en el mercado zemaíra y aralast, que son sus equivalentes en otros laboratorios.

El costo del tratamiento es de aproximadamente \$40,000 dólares anuales, lo que representa tres veces el costo del tratamiento para EPOC de diferente etiología.¹⁶

El tratamiento se inicia cuando el paciente presenta un FEV₁ menor a 80%. Se demostró que la administración de este fármaco, retrasa la pérdida de la función pulmonar. Varios estudios con prolastin indican que los pacientes con FEV₁ menor a 35% se ven beneficiados comparados con un FEV₁ por arriba de 60%.¹⁷

Más del 80% de los pacientes no reportaron eventos adversos asociados al tratamiento. Las reacciones descritas en 20% de los individuos van desde un síndrome febril transitorio, dolor torácico y trombocitopenia.¹⁸

PRONÓSTICO

El FEV₁ es la cifra predictora más importante de supervivencia para los pacientes con EPOC causado por deficiencia de AAT. En el registro danés de deficiencia de AAT se demostró que aquellos pacientes con el FEV₁ menor al 35% del predicho aumentan el riesgo de mortalidad a 2 años indirectamente proporcional al FEV₁. También se ha demostrado que el FEV₁ disminuye más

rápido si el valor se encuentra entre el 30 y 65% del valor predicho. A pesar de la información que se tiene, es difícil establecer la historia natural de la enfermedad debido a los pocos estudios prospectivos que se han realizado.³

CONCLUSIONES

La deficiencia de AAT tiene un papel trascendental en la génesis de la EPOC. Se ha demostrado una importante relación entre la producción deficiente de AAT y un aumento de la actividad de la elastasa neutrofílica. Esto produce mecanismos de defensa defectuosos ante casos de inflamación o lesión tisular. Dicha situación conlleva un mayor riesgo para el desarrollo de infecciones en las vías aéreas, así como alteraciones en la estructura y función pulmonar.

Es de suma importancia realizar el tamizaje de dicha deficiencia. La detección oportuna debe llevarse a cabo, sobre todo en los neonatos que cuentan con antecedentes hereditarios de enfisema y/o enfermedad hepática de inicio temprano. Así mismo se debe realizar en aquellos pacientes menores de 45 años o en individuos jóvenes expuestos a pocas cantidades de humo de cigarro y otras partículas nocivas, que presentan la EPOC.

Si bien actualmente existen varias opciones terapéuticas, entre las que destacan la terapia de reemplazo por vía intravenosa, la terapia génica, la terapia inhalatoria de derivados plasmáticos y el prolatin, ninguna ha demostrado ser eficaz en la curación de la enfermedad. Únicamente han logrado retrasar el deterioro de la función pulmonar de manera poco eficiente. La detección oportuna de la deficiencia de AAT permite al médico ofrecer a su paciente medidas preventivas que realmente retrasen la progresión de la enfermedad.

Entre éstas destacan evitar el tabaquismo y aplicar intervenciones que prevengan el desarrollo de infecciones pulmonares.

Es fundamental la realización de un mayor número de estudios que vinculen la relación de la deficiencia de AAT con el desarrollo de la EPOC. Dichos estudios también deben enfocarse a la posible asociación de la deficiencia de AAT con otros factores de riesgo conocidos para la patogenia de la EPOC, como son el tabaquismo y la exposición a partículas nocivas libres en el medio ambiente.

REFERENCIAS

1. Lomas D, Parfrey H. α 1-antitrypsin deficiency • 4: Molecular Pathophysiology. *Thorax* 2004; 59: 529-535.
2. Kubba AK, Young M. The long suffering of Frederic Chopin. *Chest* 1998; 113:210-216.
3. 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.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodríguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6): 527-528.
5. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Resp J* 2003; 22: 672-688.
6. Devereux G. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: Definition, epidemiology and risk factors. *British Medical Journal* 2006; 332: 1142-1144.
7. Luisetti M, Seersholm N. Epidemiología de la deficiencia de alfa1-antitripsina. *Thorax* 2004; 59: 164-169.
8. Kohnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Am J Med* 2008; 121(1): 3-9.
9. Lee WL, Downey GP. Leukocyte elastase. Physiological functions and role in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 1-164(5): 896-904.
10. Shapiro SD. Neutrophil elastase: path clearer, pathogen killer, or just pathologic? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26(3): 290-297.
11. Pepro Tech Inc. Cytokines for the Americas. Serpins, Serpinopathies, and Conformational Diseases. <http://www.peprotech.com/content/focusarticles.htm?id=134>
12. Lomas D, Carrell R. Alpha-1 antitrypsin deficiency, a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002: 346.
13. Kumar. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, 7th ed. *Obstructive Pulmonary Diseases*.
14. Needham RA. Stockley α 1-antitrypsin deficiency • 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004; 59: 441-445.
15. Sandhaus RA. α 1-Antitrypsin deficiency • 6: New and emerging treatments for α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59: 904-909.
16. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-Antitrypsin deficiency • 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax* 2004; 59: 708.
17. Lyman HSC, Fairman P. Alpha1-antitrypsin deficiency, 2005: www.emedicine.com/med/topic108
18. Hubbard RC, Crystal RG. Augmentation therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J Suppl* 1998; 9: 44s.