

Recibido: 28/11/2022

Aceptado: 05/01/2023

Publicado: 15/06/2023

<sup>1</sup> Neumólogo, Organización Clínica General del Norte.  
<https://orcid.org/0000-0002-9564-9376>.  
jorgemarioar85@gmail.com.

<sup>2</sup> Médico residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla.  
<https://orcid.org/0009-0000-9441-421X>.  
yosofix@hotmail.com.

<sup>3</sup> Postgrado Medicina Interna. Universidad Libre Seccional Barranquilla.  
<https://orcid.org/0000-0002-4456-9157>.  
leonardogaona\_23@hotmail.com.

<sup>4</sup> Médico residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla.  
<https://orcid.org/0009-0000-5795-9579>.  
saryarake@hotmail.com.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.10162>

## Deficiencia de alfa 1 anti-tripsina: una patología común pero infradiagnosticada

### Alpha 1 Antitrypsin Deficiency: Common but Underdiagnosed Pathology

Jorge Ahumada-Ramírez<sup>1</sup>, Yohana Mantilla-Morales<sup>2</sup>,  
Henry Gaona-Pineda<sup>3</sup>, Saray Araque-Libreros<sup>4</sup>

#### Resumen

El Déficit de  $\alpha 1$ -Antitripsina (DAAT) es una condición genética que ocasiona niveles bajos de esta proteína, cuya función principal es inhibir las serinas proteasas, conllevando principalmente a daño pulmonar y hepático. Se describe el caso de un hombre de 61 años con sintomatología de disnea, obstrucción fija del flujo aéreo, capacidad de difusión de CO<sub>2</sub> disminuida y volúmenes pulmonares que demostraban hiperinsuflación, con riesgo exposicional bajo, en quien se evidenciaron niveles de  $\alpha 1$  - antitripsina gravemente disminuidos. Posteriormente se realizó un estudio genotípico que confirmó la presencia de alelos PI\*Z (PI\*ZZ), considerándose una disminución grave. Esto requirió el inicio de la terapia con alfa 1 antitripsina endovenosa.

**Palabras clave:** déficit de alfa 1 - antitripsina, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC.

#### Abstract

$\alpha 1$ -antitrypsin (AATD) deficiency is a genetic condition that causes low levels of this protein whose main function is to inhibit serine proteases, leading mainly to lung and liver damage. We describe the case of a 61-year-old man with symptoms of dyspnea, fixed airflow obstruction, decreased CO<sub>2</sub> diffusion capacity and lung volumes that demonstrated hyperinflation, with low exposure risk, in whom severely decreased  $\alpha 1$ -antitrypsin levels were evident. Subsequently, a genotypic study was carried out that confirmed the presence of PI\*Z alleles (PI\*ZZ), considering it a serious decrease. This required initiation of intravenous alpha 1 antitrypsin therapy.

**Keywords:** alpha 1 antitrypsin deficiency, pulmonary emphysema, chronic obstructive lung disease, COPD.

Open Acces



## Introducción

La deficiencia de  $\alpha$ 1-Antitripsina (DAAT) es un trastorno genético poco distinguido. Su ausencia no se caracteriza por ser una entidad patológica específica, pero se asocia con la predisposición a la génesis de numerosos trastornos pulmonares y hepáticos, principalmente el enfisema pulmonar, principalmente el enfisema pulmonar (1). Los portadores de deficiencia severa tienen una esperanza de vida más baja que la población general y un gran impacto en su calidad de vida, relacionado con las complicaciones de las diferentes patologías (2).

La  $\alpha$ 1-Antitripsina (AAT) es una glicoproteína compuesta por una cadena de 394 aminoácidos y tres cadenas laterales de carbohidratos, codificada por el gen SERPINA1, ubicado en el brazo largo del cromosoma 14 (14q32.1) (2). Pertenece a las familias de las serpinas, es producida por los hepatocitos y actúa como un inhibidor de la serina proteasa circulante cuyo sustrato principal es la elastasa de neutrófilos (2, 3).

El DAAT es de herencia autosómica codominante mediante dos alelos, uno de cada progenitor (3, 4). Este trastorno genético se caracteriza por la destrucción proteolítica del tejido pulmonar, dependiendo en gran medida de la elastasa de los neutrófilos (3). Además, los polímeros de AAT retenidos en el retículo endoplásmico de los hepatocitos pueden causar daño hepático con una presentación clínica variable, desde hepatitis neonatal hasta cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular en adultos, mientras que la falta de proteína circulante puede promover el desarrollo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (3, 5).

La gravedad de los síntomas es muy variable y habitualmente se manifiestan por primera vez en la cuarta o quinta década de la vida (5, 6). En estudios de función e imágenes pulmonares, aunque es más característico el enfisema panlobulillar, también es común encontrar un patrón de enfisema centrolbulillar (3, 5, 7).

La deficiencia es posible identificarla mediante la cuantificación de niveles séricos de la proteína y posteriormente el genotipado del locus del Inhibidor de la Proteasa (IP), con el uso de tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) (8).

Estas pruebas pueden detectar el alelo M normal y las variantes patogénicas conocidas más comunes (S y Z), expresando fenotipos de proteínas MM, MS, MZ, SS, SZ y ZZ que representan más del 95 % de todas las variantes conocidas, especialmente PI\*SZ (que expresa aproximadamente el 50-60 % de AAT) y PI\*ZZ (que expresa aproximadamente el 10-20 % de AAT) (6, 8, 9). La DAAT grave está definida por una concentración sérica inferior al 35 % del valor medio esperado o 50 mg/dL por nefelometría (10).

En la actualidad, la infusión de AAT purificada es el tratamiento para la DAAT, aunque solo con evidencia en pacientes con enfisema y genotipos PI\*ZZ, PI\*SZ, PI\*Z-nulo, Pinulo-nulo; con el fin de elevar y mantener los niveles adecuados en plasma e intersticio pulmonar (11). El pronóstico de la DAAT es variable, y la mayoría de las personas con una deficiencia severa tienen menor esperanza de vida en relación con la población general, a excepción de los no fumadores que fueron identificados mediante cribado familiar o poblacional (6, 12). El inicio precoz de la terapia aumentativa con AAT también incide en el pronóstico (13,14).

El objetivo de esta publicación es la descripción de un paciente atendido en una institución de salud en Barranquilla, Colombia, y explica la importancia de realizar un diagnóstico diferencial en pacientes con serio compromiso de la función pulmonar, que, a pesar de ser poco frecuente, debe vislumbrarse como posibilidad diagnóstica.

## Metodología

Se describe el caso de un paciente masculino de 61 años con diagnóstico de (DAAT). Se llevó a cabo la recopilación de información para el análisis del caso clínico en fuentes de información como PubMed y Scopus, utilizando las palabras clave "déficit de alfa 1-antitripsina", "enfisema pulmonar", "enfermedad pulmonar obstructiva crónica" "EPOC de alfa 1-antitripsina".

## Presentación del caso

Paciente masculino de 61 años, natural de San Juan de Nepomuceno, Bolívar y residente en Soledad, Atlántico (Colombia), quien fue derivado por medicina interna a la consulta de neumología. Presenta antecedentes de hipertensión arterial e hiperplasia prostática benigna, un episodio único de neumonía en 2018 e infección por SARS-CoV-2 leve sin secuelas reportadas.

Experimenta un cuadro clínico de 3 años de evolución, caracterizado por disnea de moderados esfuerzos con un deterioro progresivo de su clase funcional, mMRC 3 (Escala de disnea modificada de la MRC), no asociado a otros síntomas. Previamente se descartó patología cardíaca como causa de la disnea. Niega antecedentes de tabaquismo o exposición pasiva a este, aunque refiere exposición a biomasa por corto tiempo en lugar abierto. Actualmente, en tratamiento médico con Losartán, Metoprolol, Amlodipino y Budesonida/formoterol 160/4,5 mcg 1 puff inhalado cada 12 horas.

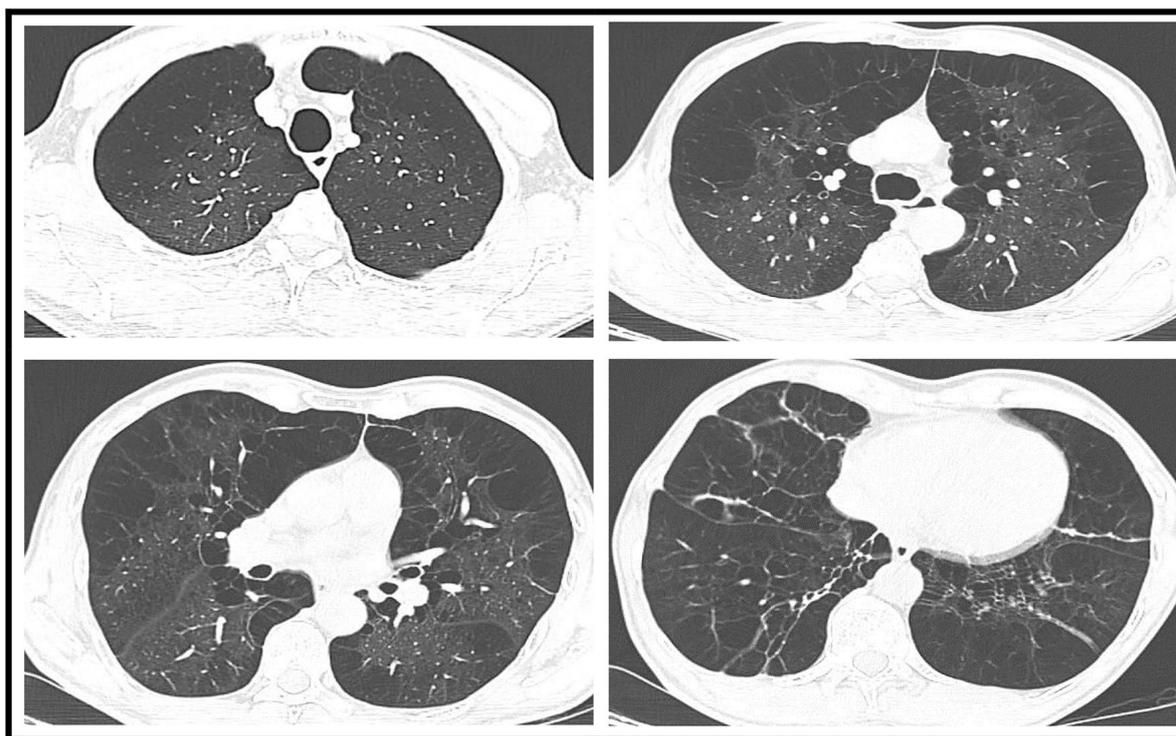
En el examen físico, se observa un bajo peso según medidas antropométricas, cifras tensionales en 150/90 mmHg, sin taquicardia ni taquipnea, con adecuada saturación de oxígeno a FiO<sub>2</sub> (fracción inspirada de oxígeno) ambiente.

Al examen de tórax, se evidencia *pectus excavatum* leve, con aumento del diámetro anteroposterior del tórax, ruidos cardíacos rítmicos, sin evidencia de soplos y con ruidos respiratorios disminuidos de manera difusa. No presenta acropaquías ni otros hallazgos sugestivos de neumopatía crónica.

Aporta reportes de hemograma tipo IV con leucocitos 5.680/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 53,3 %, linfocitos 29,1 %, eosinófilos 5,4 %, hemoglobina 16,8 g/dl, hematocrito 49,2 % y plaquetas de 246.000/mm<sup>3</sup>. La espirometría con broncodilatador muestra un índice de tiffeneau de 0,444, VEF1 (Volumen Espiratorio Forzado en un segundo): 58 % y la Capacidad Vital Forzada (CVF) del 106 % sin respuesta a broncodilatador.

El ecocardiograma no revela alteraciones estructurales o de contractibilidad, con baja probabilidad de hipertensión pulmonar y una fracción de eyección preservada del 60 %. La tomografía de tórax sugiere hallazgos de enfisema centroacinar, paraseptal y paraacinar de predominio en bases, asociado a un aumento del volumen pulmonar (ver Figura 1).

**Figura 1.** Tomografía computarizada de tórax que muestra el patrón de enfisema centro acinar, paraseptal y panacinar con mayor compromiso en las zonas inferiores



Fuente: archivos del caso.

Se consideró descartar deficiencia de AAT, dada la ausencia de factores de riesgo exposicionales, en conjunto con los hallazgos tomográficos y espirométricos, además de la ampliación de pruebas de función pulmonar. Se ajustó el manejo inhalador con LABA/LAMA (LABA: beta-2 adrenérgicos de larga duración; LAMA: antimuscarínicos o anticolinérgicos de larga duración).

En el siguiente control, el paciente mostró una discreta mejoría sintomática. El informe de volúmenes pulmonares sugiere hiperinsuflación y alteración en DLCO corregido del 40%. Los niveles de AAT se encontraron en 26,5 mg/dl (valor de referencia: 90-200 mg/dl), y se realizó un estudio genotípico que informó la presencia de alelos PI\*Z (PI\*ZZ), considerándose una DAAT grave.

Se indicó continuar con la terapia inhalada y se formuló un inhibidor de alfa 1-proteinasa para infusión semanal, con una dosis de 60 mg/kg. Fue evaluado por gastroenterología, excluyendo compromiso hepático hasta la fecha de la valoración. La ecografía abdominal mostró un hígado de forma y tamaño normales, con eco-estructura conservada, sin alteraciones en las pruebas hepáticas y un informe de elastografía sin datos de fibrosis o esteatosis hepática. El tamizaje familiar a sus dos hijos demostró la presencia de PI\*MZ y PI\*ZI; lo que sugiere que la madre del segundo hijo es portadora, en principio, de un alelo PI\*I.

Actualmente, el paciente continúa recibiendo terapia con inhibidor de alfa 1-proteinasa para infusión semanal y está bajo seguimiento estricto por el servicio de neumología.

## Discusión

La DAAT es un trastorno hereditario poco reconocido clínicamente que afecta los pulmones, el hígado y, en raras ocasiones, la piel. No obstante, un análisis sanguíneo de los niveles AAT con confirmación mediante genotipo permite en la mayoría de los casos identificar fácilmente el DAAT (15), el diagnóstico inicial puede ser complejo debido a su baja sospecha, entre cinco a diez años, la baja pesquisa de niveles de AAT, la superposición con el consumo de tabaco y otros factores de exposición, así como la probabilidad de una presentación clínica gradual similar (16), generando un retraso diagnóstico (17, 18).

Se calcula que entre 180.000 y 1,2 millones de personas en todo el mundo presentan los fenotipos PI\*ZZ y PI\*SZ, respectivamente. Sin embargo, alrededor del 90 % de estos casos aún no han sido diagnosticados. En Brasil, se ha registrado una prevalencia de 38,0 casos por cada 1.000 habitantes para el fenotipo PI\*SZ y de 6,5 casos por cada 1.000 habitantes para el fenotipo PI\*ZZ (4).

La variante Z de AAT suele tener niveles de AAT circulantes entre el 10 % y el 15 % del valor normal y se caracteriza por la sustitución de un aminoácido de lisina por ácido glutámico en la posición 342 (18). La presencia de dos copias del alelo Z mutante se asocia con DAAT severa. Además, se ha sugerido un umbral sérico mínimo de 57 mg/dl (11  $\mu$ mol/L) como un punto crítico en el cual la cantidad de AAT es insuficiente para inhibir la elastasa de neutrófilos, generando deficiencia en los procesos de protección del tejido pulmonar. Sin embargo, es importante señalar que esta propuesta de nivel sérico carece de evidencia científica sólida (19) debido a las limitaciones para su verificación precisa. Además, la mayoría de los individuos que se encuentran por debajo de estos niveles corresponden a genotipos como PI\*SZ, PI\*ZZ y homocigotos para variantes raras o nulas, quienes son propensos a la destrucción del tejido pulmonar durante los procesos inflamatorios, con el posterior desarrollo de enfisema panacinar (20, 21).

Se ha descrito una diferencia sustancial en el fenotipo pulmonar y el pronóstico entre los pacientes con genotipo de proteínas PI\*SZ y los que son PI\*ZZ. Los sujetos PI\*SZ son menos susceptibles al humo del cigarrillo que los individuos PI\*ZZ. Se ha observado que la proporción de casos de enfisema y EPOC en pacientes PI\*ZZ ocurren muy frecuentemente con un índice tabáquico menor de 20 paquetes-año (18). Esto sugiere que incluso una cantidad relativamente baja de exposición al tabaco puede tener un impacto significativo en la función pulmonar de los pacientes con el genotipo PI\*ZZ (22), resaltando la importancia de considerar la susceptibilidad al cigarrillo al evaluar el impacto de la DAAT en los pacientes con diferentes genotipos.

Dentro los hallazgos reportados por tomografía, también se han descrito divergencia en las anomalías enfisematosas entre individuos homocigotos PI\*ZZ y PI\*SZ, siendo más prominente el compromiso basal y en los vértices en el primero, 64% y 36 % respectivamente. A diferencia los individuos PI\*SZ, 42,9 % tienen enfisema dominante en la zona superior (23, 24).

Los pacientes con DAAT pueden presentar limitación grave del flujo de aire que a menudo es desproporcionada con respecto a su historial de tabaquismo y el grado de obstrucción de las vías respiratorias. Frecuentemente, la limitación del flujo de aire no es fija y, en consecuencia, existe una amplia variación en la respuesta broncodilatadora (16,18). La presentación más frecuente de obstrucción del flujo aéreo en pacientes con DAAT es a través de la prueba de espirometría, donde

se observa un patrón obstructivo con una relación VEF1/CVF inferior al 70 %. En los pacientes con asma y DAAT, los resultados positivos de la prueba broncodilatadora, sugieren la presencia de hiperreactividad bronquial y la necesidad de evaluar y tratar adecuadamente esta condición respiratoria (25, 26).

El paciente del caso se encontraba en una fase avanzada de la enfermedad en el momento del contacto inicial, con un compromiso enfisematoso extenso. Se destaca la evidencia de una obstrucción fija del flujo aéreo sin respuesta al broncodilatador, una capacidad de difusión de CO<sub>2</sub> disminuida y volúmenes pulmonares que demostraban hiperinsuflación. Estos hallazgos se correlacionan con el grado de disnea y el compromiso de la calidad de vida del paciente. Su origen socioeconómico y cultural bajo pudo favorecer una baja posibilidad de consulta temprana, además de la baja sospecha diagnóstica diferencial en los niveles menores de atención, considerando la ausencia de compromiso exposicional de importancia. La identificación principalmente de pacientes con genotipo PI\*Z (PI\*ZZ) van de la mano con el fenotipo presentado por el paciente, DAAT grave, aunque también en pacientes con genotipos PI\*SZ, variantes raras y nulas en estado de homocigosis.

Se ha descrito en reportes clínicos previos una presentación clínica y paraclínica similar al paciente reportado, evidenciando un compromiso grave de la función y arquitectura pulmonar al momento del diagnóstico. Esto suele estar relacionado con el grupo etario mayor de 50 años, la ausencia de factor exposicional y el genotipo PI\*Z (PI\*ZZ) (27).

El manejo de la DAAT varía según la presentación de la enfermedad. Aunque en la actualidad, existen fármacos para el manejo de la enfermedad hepática relacionada, estos se encuentran aún en estudio (28), por lo que la terapia aumentativa es el único tratamiento aprobado para el tratar la enfermedad pulmonar relacionada (29, 30).

La terapia aumentativa consiste en la infusión intravenosa de AAT purificada proveniente de sangre de donantes humanos sanos, ha demostrado ser segura y bien tolerada (31); aumentando la concentración de AAT plasmática en pacientes con EPOC asociado a DAAT grave, no fumadores o exfumadores, con VEF1 entre 30 a 65% y con pérdida de la función pulmonar o progresión del enfisema. Las dosis habituales son de 60 mg/kg una vez por semana (6, 17). Estudios observacionales relacionados con el análisis de la eficacia clínica de la terapia aumentativa evidencian un descenso en la pérdida de la función pulmonar, determinada por el descenso del VEF1 y una reducción en la presencia de infecciones en los pulmones; además, prolonga el tiempo de supervivencia y reduce la necesidad de trasplante de pulmón o la invalidez y la mortalidad (30, 32, 33, 34). Datos emergentes muestran una probable utilidad en pacientes que no cumplen con los criterios previamente establecidos (35). Por otro lado, hay datos emergentes que muestran una probable utilidad en pacientes que no cumplen con los criterios previamente establecidos (35).

## Conclusión

Los pacientes con sintomatología respiratoria, compromiso pulmonar importante en pruebas de función pulmonar y hallazgos imagenológicos compatibles con enfisema pulmonar de predominio en bases y/o panlobar, deben ser enmarcados como fuertemente sospechosos de DAAT, inclusive si hay ausencia o pocos factores de riesgo.

En todo paciente con EPOC, asma y otras patologías respiratorias se sugiere realizar un tamizaje de los niveles AAT por lo menos una vez en la vida, que permita diagnosticar oportunamente e iniciar de forma temprana, un tratamiento de renovación en pacientes con indicación de uso; impactando así la calidad de vida y pronóstico de los pacientes afectados.

## **Conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflictos de intereses.

## Referencias

1. Cazzola M, Stolz D, Rogliani P, Matera MG.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. *Eur Respir Rev* 2020; 29(155): 190073. doi: 10.1183/16000617.0073-2019
2. Hatipoğlu U, Stoller JK.  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):487–504. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.01
3. Strnad P, McElvaney N., Lomas D. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 2020; 382(15): 1443-1445. doi: 10.1056/NEJMr1910234
4. Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, *et al.* Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):311-6. doi: 10.1590/S1806-37562015000000180
5. Rahaghi FF, Miravittles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: A look at the evidence. *Respir Res*. 2017;18(1):105. doi: 10.1186/s12931-017-0574-1
6. De Serres FJ, Blanco I. Prevalence of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency alleles PI\*S and PI\*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI\*MS, PI\*MZ, PI\*SS, PI\*SZ, and PI\*ZZ: A comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(5):277-95. doi: 10.1177/1753465812457113.
7. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martínez-Delgado B, Castillo S, *et al.* Alpha-1 antitrypsin deficiency: Outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):114. doi: 10.1186/s13023-018-0856-9
8. García-Palenzuela R, Timiraos Carrasco R, Gómez-Besteiro MI, Lavia G, Lago Pose M, Lara B. Detección del déficit de alfa-1 antitripsina: estudio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica diagnosticados en atención primaria. *Semergen*. 2017;43(4):289-94. doi: 10.1016/j.semereg.2016.05.003
9. 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 enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):185-92. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.05.008>
10. Janciauskiene S, DeLuca DS, Barrecheguren M, Welte T, Miravittles M. Serum Levels of Alpha1-antitrypsin and Their Relationship with COPD in the General Spanish Population. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(2):76-83. doi: 10.1016/j.arbres.2019.03.001
11. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, *et al.* European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5) :1700610. doi: 10.1183/13993003.00610-2017
12. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, *et al.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023

13. 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  $\alpha 1$  antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 360-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60860-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60860-1)
14. McElvaney NG, Burdon JG, Holmes M, Glanville A, Wark PAB, Thompson PJ, *et al.* Long-term efficacy and safety of alpha1-proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: the RAPID open-label extension trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 51–60. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)30430-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(16)30430-1)
15. Hernández-Pérez JM, Ramos-Díaz R, Vaquerizo-Pollino C, Pérez JA. Frequency of alleles and genotypes associated with alpha-1 antitrypsin deficiency in clinical and general populations: Revelations about underdiagnosis. *Pulmonology*. 2023 May-Jun;29(3):214-220. doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.01.017.
16. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, *et al.* Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of Alpha 1-Antitrypsin Deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest* 1997; 111: 394–403. <https://doi.org/10.1378/chest.111.2.394>
17. Esquinas C, Miravittles M. ¿Existen diferencias entre los tratamientos disponibles para el enfisema pulmonar por déficit de alfa-1 antitripsina? *Arch Bronconeumol*. 2018;54(9):451–2. doi: 10.1016/j.arbres.2018.01.006
18. Greulich T, Vogelmeier CF. Alpha-1-antitrypsin deficiency: increasing awareness and improving diagnosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(1):72-84. doi: 10.1177/1753465815602162
19. A.N. Franciosi, D. Fraughen, T.P. Carroll, N.G. McElvaney. Alpha-1 antitrypsin deficiency: clarifying the role of the putative protective threshold. *Eur Respir J*, 59 (2022), pp. 2101410. doi: 10.1183/13993003.01410-2021
20. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):246-59. doi: 10.1164/rccm.201108-1428CI
21. Dickens JA, Lomas DA. Why has it been so difficult to prove the efficacy of alpha-1-antitrypsin replacement therapy? Insights from the study of disease pathogenesis. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:391-405. doi: 10.2147/DDDT.S14018.
22. Torres-Durán M, López-Campos JL, Rodríguez-Hermosa JL, Esquinas C, Martínez-González C, Hernández-Pérez JM, *et al.* Demographic and clinical characteristics of patients with  $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency genotypes PI\*ZZ and PI\*SZ in the Spanish registry of EARCO. *ERJ Open Res*. 2022 Sep 26;8(3):00213-2022. doi: 10.1183/23120541.00213-2022.
23. 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(11):1172-1178. doi: 10.1164/rccm.200406-761OC
24. Holme J, Stockley RA. CT scan appearance, densitometry, and health status in protease inhibitor SZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2009;136(5):1284-1290. doi: 10.1378/chest.09-0057.

25. Ortega VE, Li X, O'Neal WK, Lackey L, Ampleford E, Hawkinset GA. *et al.* The effects of rare SERPINA1 variants on lung function and emphysema in SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(5):540-554. doi: 10.1164/rccm.201904-0769OC
26. Hernández Pérez JM, Suárez Sánchez JJ, López Charry CV, Fariña YR, Pérez Pérez JA. Pulmonary Function and Respiratory Diseases in Different Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Turk Thorac J.* 2022 Nov;23(6):376-382. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2022.22001.
27. Annunziata A, Lanza M, Coppola A, Fiorentino G. Alpha-1 antitrypsin deficiency in the elderly: a case report. *J Med Case Report.* 2021; 15:231. doi: 10.1186/s13256-021-02847-w
28. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, Griffiths W, Trautwein C, Loomba R, Schlupe T, Chang T, Yi M, Given BD, Hamilton JC, San Martin J, Teckman JH. Fazirsiran for Liver Disease Associated with Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med.* 2022 Aug 11;387(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa2205416.
29. Barjaktarevic I, Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin (AAT) augmentation therapy in individuals with the PI\*MM genotype: A pro/con debate on a working hypothesis. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):99. doi: 10.1186/s12890-021-01466-x
30. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblicek V, Lange P, Mahadeva R, *et al.* European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2017
31. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA.* 1988 Sep 2;260(9):1259-64. PMID: 3261353
32. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of alpha-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(1):136. doi: 10.1186/1465-9921-11-136
33. 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  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 360-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60860-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60860-1)
34. McElvaney NG, Burdon JG, Holmes M, Glanville A, Wark PAB, Thompson PJ, *et al.* Long-term efficacy and safety of alpha1-proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: the RAPID open-label extension trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 51-60. doi:10.1016/s2213-2600(16)30430-1
35. Kueppers F. Clinical presentations of four patients with rare alpha 1 antitrypsin variants identified in a single US center. *Respir Med Case Rep.* 2021;32:101345. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101345





**UNIVERSIDAD  
LIBRE®**  
Vigilada Mineducación



SECCIONAL BARRANQUILLA