



## Editorial

# Tratamiento aumentativo para el enfisema por déficit de alfa-1 antitripsina: Pro

## Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1 antitrypsin deficiency: Pro

Miriam Barrecheguren<sup>a</sup> y Marc Miravittles<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

El déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) es una enfermedad hereditaria caracterizada por niveles plasmáticos de alfa-1 antitripsina (AAT) bajos y un riesgo aumentado de desarrollar hepatopatías y enfisema pulmonar. El AAT protege al tejido pulmonar de la destrucción causada por la elastasa liberada por los neutrófilos, por lo que individuos con concentraciones de AAT séricas inferiores a 0,50 g/l presentan un riesgo elevado de desarrollar enfisema, especialmente si son fumadores.

Hasta la fecha, el único tratamiento específico existente es la infusión endovenosa de AAT purificada a partir de plasma de donantes. Su administración tiene como objetivo restituir la AAT a sus niveles normales para inhibir la acción destructiva de las proteasas y así prevenir o ralentizar el desarrollo del enfisema<sup>1</sup>.

Esta terapia aumentativa ha demostrado su eficacia en 2 aspectos: bioquímico y clínico. La eficacia bioquímica se demuestra en mantener niveles protectores de AAT en sangre y tejido pulmonar<sup>2</sup> y en inhibir la elastasa a nivel pulmonar<sup>3</sup>. Además, esta actividad anti-elastasa *in vivo* se confirma por la disminución de la excreción urinaria de desmosina e isodesmosina, que son marcadores indirectos de la degradación de la elastina en el pulmón y, por tanto, marcadores de una menor destrucción del tejido pulmonar<sup>4</sup>. En la clínica, esto se traduce en un cambio en la historia natural de la enfermedad, tal como se ha evidenciado en los 3 ensayos clínicos realizados hasta la fecha<sup>5-7</sup>. Inicialmente, 2 ensayos con un número reducido de pacientes<sup>5</sup> mostraron una reducción en la pérdida de densidad pulmonar medida por tomografía computarizada (TC) en los pacientes tratados con terapia aumentativa frente a placebo. A pesar de que en ambos estudios las diferencias estuvieron al límite de la significación estadística debido al escaso tamaño muestral, un análisis combinado demostró la superioridad del tratamiento aumentativo con un elevado grado de significación<sup>5</sup>.

Más recientemente, el estudio RAPID ha confirmado la eficacia de la terapia aumentativa en preservar el parénquima pulmonar<sup>6</sup>. Este ensayo, el mayor hasta la fecha, incluyó 180 pacientes con

DAAT y FEV<sub>1</sub> 35-70%, aleatorizados a recibir tratamiento o placebo durante 2 años. Los resultados mostraron que la terapia aumentativa frena la disminución de la densidad pulmonar. Además, en una extensión del estudio de 2 años en la que todos los pacientes recibieron tratamiento activo de forma abierta<sup>7</sup>, la pérdida de densidad pulmonar se ralentizó de forma significativa en los pacientes que previamente habían recibido placebo (inicio tardío del tratamiento) y en una magnitud similar al grupo de tratamiento activo (inicio precoz). No obstante, la densidad pulmonar perdida por el grupo de inicio tardío durante la primera fase del estudio no se recuperó. Esta menor pérdida de tejido pulmonar se ha extrapolado además a una mejora de la supervivencia, con una ganancia estimada de 5,6 años de vida<sup>8</sup>. Estos datos coinciden con los resultados obtenidos en el registro americano, que observó una reducción significativa en la mortalidad en los pacientes graves que recibían tratamiento<sup>9</sup>. Este aumento de la supervivencia se ha utilizado para calcular el coste-efectividad de la terapia aumentativa<sup>10</sup>. De acuerdo a una ganancia en años de vida con tratamiento aumentativo calculada entre 7,4 y 10,6 años según sexo y hábito tabáquico, le corresponde un coste por año de vida ganado de entre 59.234 y 248.361 \$. Aunque inicialmente pueda parecer un coste elevado, otros tratamientos de uso generalizado como la simvastatina para la prevención de cardiopatía isquémica tienen unos parámetros de coste/efectividad similares, de 195.000 \$ por año de vida ganado<sup>10</sup>.

¿Por qué se cuestiona todavía la terapia aumentativa?<sup>11</sup>. Principalmente porque se pretende evaluar su eficacia clínica con los mismos criterios que a los tratamientos farmacológicos para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Si nos basamos en la caída del FEV<sub>1</sub> como medida principal de la eficacia del tratamiento, necesitaríamos un número muy elevado de pacientes para alcanzar la potencia estadística suficiente<sup>12</sup>. Por ejemplo, el estudio UPLIFT tenía como objetivo principal evaluar la caída del FEV<sub>1</sub>, y requirió casi 6.000 pacientes<sup>13</sup>. Es evidente que este tamaño muestral es imposible para una enfermedad minoritaria como el DAAT. Por el mismo motivo, tampoco es viable realizar un estudio potenciado para la mortalidad<sup>12</sup>.

Otro de los argumentos en contra de esta terapia es su falta de efecto sobre otras variables de la EPOC, como las agudizaciones.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mmiravittles@vhebron.net](mailto:mmiravittles@vhebron.net) (M. Miravittles).

Si bien el AAT presenta acción bacteriostática contra determinadas bacterias<sup>14</sup>, su mecanismo de acción antiproteasa no sugiere que pueda tener efecto en la prevención de agudizaciones. Además, el diseño de un ensayo para evaluar exacerbaciones también requeriría un número de pacientes muy superior al de los estudios realizados con AAT.

La terapia aumentativa tampoco ha demostrado beneficios en los resultados reportados por el paciente, como la disnea o la actividad física, pero esto no debe sorprender dado que no se trata de un tratamiento sintomático. En este sentido el enfisema podría compararse a la osteoporosis, otra enfermedad que también se produce por la destrucción de tejido. En la osteoporosis la eficacia de un tratamiento se mide fundamentalmente por la densitometría y no por los parámetros clínicos. Del mismo modo, la eficacia del tratamiento con AAT debería medirse también por la densitometría, que además es el mejor predictor de la mortalidad<sup>1</sup>.

Otra evidencia relevante a favor de la eficacia del tratamiento deriva de un análisis *post hoc* del estudio RAPID, que ha mostrado que la magnitud de la pérdida de tejido pulmonar se relaciona inversamente con los niveles de AAT alcanzados con la terapia aumentativa<sup>6</sup>. Estos datos sobre el efecto dosis/respuesta del tratamiento suponen una reafirmación sobre su eficacia y además han estimulado el diseño de ensayos clínicos con dosis superiores de AAT<sup>15</sup>.

En conclusión, la terapia aumentativa ha demostrado su eficacia en disminuir la pérdida de densidad pulmonar y, por tanto, la progresión del enfisema. Los ensayos clínicos de los que disponemos hasta la fecha han mostrado resultados consistentes, y proporcionan la evidencia suficiente para apoyar el uso de este tratamiento en los pacientes con enfisema por DAAT. La falta de evidencia de su efecto sobre variables clínicas como agudizaciones o síntomas no debería utilizarse como argumento en contra, ya que se trata de un tratamiento etiológico y no sintomático, y por su mecanismo de acción no es esperable que pueda influir en estas variables. Por este motivo, guías nacionales e internacionales<sup>1,16</sup> recomiendan el tratamiento con terapia aumentativa en aquellos pacientes con enfisema por DAAT que cumplan los criterios establecidos.

### Conflicto de intereses

Miriam Barrecheguren ha recibido honorarios de Grifols por impartir conferencias y Marc Miravittles ha recibido honorarios de Grifols por impartir conferencias y de CSL Behring y de Grifols por consultoría.

### Bibliografía

- Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobizek 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.
- Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Eng J Med*. 1987;316:1055-62.
- Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1494-8.
- Ma S, Lin YY, He J, Rouhani FN, Brantly M, Turino GM. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy and biomarkers of elastin degradation. *COPD*. 2013;10:1-9.
- 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 randomized clinical trials using computed tomography. *Respir Res*. 2010;11:136.
- Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha-1 antitrypsin deficiency (RAPID): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-8.
- McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, et al. Long-term efficacy and safety of alpha-1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha-1 antitrypsin deficiency: An open label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017;5:51-60.
- 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;18:105.
- The Alpha-1 antitrypsin deficiency registry study group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1 antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:49-59.
- Sclar DA, Evans MA, Robison LM, Skaer TL. Alpha-1 proteinase inhibitor (human) in the treatment of hereditary emphysema secondary to alpha-1 antitrypsin deficiency, number and costs of years of life gained. *Clin Drug Investig*. 2012;32:353-60.
- Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD007851.
- Schuchter MD, Stoller JK, Barker AF, Buist AS, Crystal RG, Donohue JF, et al. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:796-801.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
- Hadzic R, Nita I, Tassidis H, Riesbeck K, Gyorloff Wingren A, Janciauskiene S. Alpha-1 antitrypsin inhibits *Moraxella catarrhalis* MID protein-induced tonsillar B cell proliferation and IL-6 release. *Immunol Lett*. 2006;102:141-7.
- Sorrells S, Camprubi S, Griffin R, Chen J, Ayguasanosa J. SPARTA clinical trial design: Exploring the efficacy and safety of two dose regimens of alpha1-proteinase inhibitor augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2015;109:490-9.
- Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic obstructive pulmonary disease: An update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:185-92.