

Déficit de Alfa-1-antitripsina y su tratamiento

Catherina Cid Q.⁽¹⁾, Daniella Sbarbaro A.⁽¹⁾, Sara Schilling⁽¹⁾, Boris Silva S.⁽¹⁾, Diego Larraín⁽¹⁾, Laura Mendoza I.⁽²⁾

⁽¹⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.

⁽²⁾Servicio de Neumología, HCUCH.

SUMMARY

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a genetic disorder caused by a mutation in the codifying gene for the alpha-1 antitrypsin (AAT) protein, which has anti-elastase activity. While there is extensive genetic variability, the most common genotypes associated with AATD are PI*Z y PI*S. Most clinical manifestations are pulmonary (i.e. emphysema) and hepatic, though other pathologies, such as panniculitis and Wegener's granulomatosis, can also present with this disorder. To date, there is no cure for AATD, and treatment options are focused on reducing the frequency of exacerbations and relieving symptoms; among these, augmentation therapy, which raises AAT levels through serum injections of the protein to correct the deficit, has been the most effective. Novel findings of this therapy are discussed, along with research efforts that explore new treatment options based on gene therapy or the use of protein chaperones, for instance. In Chile, no epidemiological studies on AATD have been conducted, so it is unknown exactly how many individuals are affected or if they receive adequate treatment.

Fecha recepción: marzo 2018 | Fecha aceptación: mayo 2018

INTRODUCCIÓN

El déficit de α 1-antitripsina (DAAT) es una enfermedad genética autosómica que presenta manifestaciones pulmonares y hepáticas. Existen más de 150 variaciones genéticas conocidas, relacionadas con el gen que codifica para la α 1-antitripsina (AAT); sin embargo, solo se han estudiado los genotipos considerados de mayor prevalencia fenotípica, los cuales son PI*M, PI*Z y PI*S como heterocigotos y homocigotos⁽¹⁾. A nivel mundial se han detectado unas 3,4 millones de perso-

nas portadoras de una mutación y, por lo tanto, afectadas o en riesgo de ser afectadas por déficit de esta proteína⁽²⁾. DAAT suele ser subdiagnosticado, ya que la presentación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede esconder esta condición genética^(1,3).

La mortalidad de individuos con índices severos del DAAT es de alrededor de 18%, donde las principales causas subyacentes de muerte corresponden a enfisema y cirrosis, acompañadas de infecciones y falla respiratoria o hepática⁽⁴⁾. Entre los factores

que aumentan la mortalidad se encuentran la edad avanzada, un bajo nivel educacional y tener un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) bajo en la espirometría.

Según estudios externos, la población en América del Sur presenta una frecuencia moderada o baja respecto al alelo PI*Z, lo cual es válido también para Chile. En relación al alelo PI*S, se encontró que el país posee valores altos en relación a la región⁽⁵⁾. No obstante, no se han realizado estudios epidemiológicos de la prevalencia ni del abordaje clínico del DAAT exclusivamente de Chile.

GENÉTICA Y ALELOS

Los niveles séricos de la AAT varían según el genotipo del paciente⁽⁶⁾. El genotipo PI*MS es el dominante entre aquellos pacientes con DAAT de baja severidad, ya que muestra niveles séricos de AAT en el rango normal en 90% de los casos, seguidos por los genotipos PI*SS y PI*MZ que tienen más de 50% de deficiencia intermedia. Finalmente, los genotipos PI*SZ y PI*ZZ tienen los niveles más bajos, llegando a niveles de mayor deficiencia. La mutación PI*ZZ es dominante entre los afectados y se debe a la sustitución de una lisina por un glutamato en la posición 342 del gen. Esta mutación provoca un cambio conformacional en la estructura de la molécula de AAT⁽⁷⁾. Aún no se sabe mucho de fenotipos diferentes a PI*S o PI*Z, pero se estima que corresponden a alrededor de un 3-4 % de los afectados a nivel mundial⁽¹⁾ con variaciones regionales⁽⁸⁾.

FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La AAT pertenece a la familia de las serpinas inhibitoras de proteasas, como la elastasa; sin embargo, su componente beta tiene una conformación inestable, haciéndola vulnerable a mutaciones y polimerización (serpinopatías)⁽³⁾.

Hígado: La polimerización de AAT provocada por la mutación ZZ resulta en una acumulación de esta proteína en el retículo endoplasmático (RE) de los hepatocitos. A pesar de que se sintetiza una gran cantidad de esta proteína, entre un 80-90% no es secretada, sino que es retenida en los hepatocitos. El proceso intracelular de “control de calidad” reconoce durante la biogénesis que el polipéptido de AAT es anormal por lo que no permite que este sea exportado desde el hepatocito. En este control de calidad participan proteínas chaperonas pertenecientes a la familia de las *heat shock proteins*⁽⁹⁾. Algunas evidencias sugieren que la patología puede estar asociada a un retraso en la degradación de la proteína tipo-Z en el RE de los hepatocitos⁽³⁾, mientras otros estudios sugieren que la acumulación de los polímeros de AAT en el RE se debe a una interacción dañada entre esta proteína tipo-Z y su chaperona calnexina, quizás debido a la fosforilación de esta chaperona. También se ha postulado que la acumulación ocurre porque los procesos de control de calidad no reconocen la malformación de los polímeros, y por ende, no operan correctamente⁽³⁾.

Pulmón: Además de la producción hepática de la AAT, hay producción tanto en macrófagos como en células epiteliales bronquiales. La AAT otorga más del 90% de la defensa contra la elastasa, una proteasa contenida en los gránulos azurófilos del neutrófilo que es liberada como mecanismo de defensa en los procesos inflamatorios para eliminar los productos de degradación tisular, incluyendo elastina, fibronectina e inmunoglobulinas, generalmente en la vía aérea fina⁽¹⁰⁾. Al igual que el resto de las serpinas, la AAT está en un estado de alta energía inestable con un brazo corto móvil, asociado a un centro reactivo que posee una cadena lateral de metionina que atrae la elastasa. El acoplamiento de la elastasa al centro reactivo libera a la AAT de su estado de alta energía y permite el desplazamiento del brazo con la elastasa

unida al polo opuesto de la molécula. El brazo se deforma e inactiva la elastasa a través de su compresión. A pesar de ser un proceso que termina en la degradación de ambas moléculas, normalmente hay un exceso de AAT en el pulmón, permitiendo una adecuada protección contra la actividad enzimática de la elastasa⁽³⁾.

El DAAT produce una pérdida de los efectos antiinflamatorios, debido al aumento de la actividad proteolítica de la elastasa, predisponiendo al organismo a enfisema⁽³⁾. Además de este desequilibrio proteasa-antiproteasa, los mecanismos que llevan a enfisema incluyen la inflamación potenciada por quimiotaxis aumentada y daño mecánico. El primero está dado por el mayor reclutamiento de neutrófilos en el pulmón, debido tanto a los polímeros de AAT como a una citoquina, potenciando la inflamación en DAAT. Mientras que el segundo mecanismo es por el estrés biomecánico ligado al aumento de tensión en la pared alveolar que puede contribuir al progreso del enfisema. En ratones se ha visto que el esfuerzo mecánico del tejido es incrementado en pulmones con bajos niveles de elastina y puede empeorar el enfisema al exponerse al humo del cigarro⁽³⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pulmonares: Los síntomas respiratorios que se presentan dentro de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes con DAAT, se presentan usualmente entre los 32 y 41 años en personas con historial de tabaquismo y varios años después para aquellas sin este factor de riesgo^(3,11). Hay una gran variabilidad en la edad en la que empiezan los síntomas, pero raramente ocurre antes de los 25 años. Algunos fumadores y muchos no fumadores con DAAT jamás presentan síntomas⁽¹¹⁾. El registro de individuos con DAAT Severa del National Heart, Lung, and Blood Institute de los EEUU muestra los siguientes hallazgos: el

síntoma más común es la disnea de esfuerzo (84% de los pacientes), seguido por sibilancias durante infecciones respiratorias (76%), sibilancias independientes de infección (65%) y tos (42%). El 50% sufre aumento de tos y espectoración por al menos tres semanas al año. También un 35% de los pacientes reportaron un historial de asma con sibilancias episódicas y disnea. Por último, según el registro el 30% de los casos fueron legalmente designados discapacitados a una edad promedio de 46 años, lo que demuestra la gran morbilidad de DAAT.

Hepáticas: Algunas de las manifestaciones clínicas del hígado asociadas al DAAT son la cirrosis, hepatitis y hepatoma. Éstas están asociadas a la polimerización de la AAT en el hepatocito. Un estudio sueco concluyó que hay una fuerte asociación entre el fenotipo PI*ZZ y manifestaciones hepáticas, recomendando testear para DAAT en todos los individuos con enfermedades hepáticas inexplicables, incluyendo recién nacidos, niños, y adultos, especialmente los mayores⁽³⁾. La enfermedad hepática crónica en DAAT pueden ocurrir a cualquier edad; el *peak* de incidencia ocurre en personas mayores sin hábito tabáquico. Los signos y síntomas no difieren de otras causas de enfermedad hepática excepto en homocigotos, los cuales pueden desarrollar enfermedades pulmonares al mismo tiempo o antes de la manifestación de la enfermedad hepática crónica⁽¹¹⁾.

Patologías asociadas: Entre las otras patologías asociadas a DAAT destacan las siguientes. En primer lugar, paniculitis, enfermedad de la piel con una concurrencia de 1 en 1.000 pacientes con DAAT⁽²⁾, caracterizada por nódulos cutáneos dolorosos y húmedos que se pueden necrosar⁽³⁾. Segundo, granulomatosis con poliangéctis, enfermedad autoinmune que causa inflamación de los vasos (vasculitis) que podrían afectar nariz, senos, oído, pulmones, riñones, cerebro, piel, nervios,

corazón, intestino⁽³⁾. Colitis ulcerativa también presenta una potencial relación con DAAT: en un cohorte de 651 pacientes de Reino Unido se encontró una tasa de prevalencia de 1,5%, lo cual supera la prevalencia en la población general de 0,4%⁽⁹⁾. Finalmente, hipertensión resistente puede resultar de DAAT. Al evitar la degradación de las fibras elásticas, AAT protege los vasos que en gran parte están conformados por estas fibras; por ende, DAAT disminuye las propiedades elásticas de los vasos que podría llevar al desarrollo de enfermedades. De hecho, se indica que en 10 casos de pacientes con DAAT se han presentado aneurismas o disecciones de varias localizaciones⁽¹²⁾.

DIAGNÓSTICO

Distinguir pacientes con DAAT es bastante complicado, ya que los síntomas y los indicadores de función pulmonar suelen ser similares a los de un paciente con EPOC que no presenta el déficit⁽¹³⁾. Hace una década la Sociedad Torácica Americana (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS)⁽¹¹⁾, además de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁽¹⁴⁾, establecieron protocolos de diagnóstico y detección de DAAT, en los cuales recomiendan que personas que presenten cualquiera de las siguientes características sean estudiadas en busca de DAAT: enfisema antes de los 45 años en ausencia de algún factor de riesgo (tabaquismo, exposición a polvo continua, etc.) o con hiperlucidez basal prominente en la radiografía de tórax; enfermedad hepática o bronquiectasias sin explicación aparente; paniculitis necrotizante; granulomatosis con poliangeítis o un historial familiar de cualquiera de las enfermedades anteriores⁽¹¹⁾. Se aplican tres exámenes por medio de una muestra de sangre. Aunque si bien la medición de los niveles séricos de AAT constituye la base del diagnóstico, se puede ver afectado por otros factores, como procesos inflamatorios, por lo que siempre debe acompañarse de una prueba cualita-

tiva que corresponde a la identificación del fenotipo mediante electroforesis. En el caso de que no exista concordancia entre las dos pruebas y/o hay sospecha de nuevas variantes genéticas, se debe determinar el genotipo de la AAT mediante un PCR y secuenciación de sus productos⁽¹³⁻¹⁵⁾.

TERAPIA

Lamentablemente aún no existe una cura definitiva para DAAT. La mayoría de las intervenciones están destinadas a la prevención de episodios agudos y al alivio de los síntomas. También existe un par de intervenciones prometedoras que incluso pueden corregir las deficiencias bioquímicas.

Prevención

La ATS y la ERS recomiendan que personas con DAAT y EPOC no fumen y eviten lugares con humo, dado que el tabaco irrita y daña el tejido pulmonar y podría acelerar la evolución de la enfermedad⁽³⁾. Del mismo modo se debe evitar la exposición a partículas en suspensión y a polvo, quedándose adentro cuando haya alerta ambiental y usando mascarilla al limpiar e incluso descartando ocupaciones con exposición a polvo en exceso⁽¹¹⁾. Adicionalmente individuos con síntomas respiratorios deben ser vacunados contra la influenza y la neumonía, mientras que aquellas personas con complicaciones hepáticas deben vacunarse contra hepatitis A y B, además de limitar su consumo de alcohol⁽¹¹⁾.

Control de síntomas

Frente a exacerbaciones agudas de la sintomatología se recomienda el uso de corticosteroides orales para inhibir procesos inflamatorios⁽¹⁶⁾ y/o antibióticos con el fin de evitar complicaciones de elastosis pulmonar, infecciones respiratorias superiores o bronquitis, junto con el uso regular de broncodilatadores o de corticosteroides inhalados para

prevenir episodios agudos⁽¹¹⁾. Por otra parte, la rehabilitación pulmonar a largo plazo podría ser útil y en casos severos personas con DAAT podrían ser candidatos a trasplantes pulmonares (simple o doble) o de hígado⁽¹¹⁾.

Terapia de aumento

Desde los 80 hasta hoy, el tratamiento más efectivo, seguro y prometedor de DAAT para retrasar o detener el daño pulmonar, ha sido la terapia de aumento (TA). Esta terapia corrige las deficiencias bioquímicas a corto plazo a través de la inyección intravenosa de la proteína AAT con el fin de reducir la severidad de la condición, retardar la progresión del enfisema y mejorar la calidad de vida relacionada a la salud⁽¹⁷⁾. Se le recomienda a pacientes con enfisema y un FEV1 basal promedio entre 35 y 60% en comparación a los niveles normales y generalmente los pacientes más beneficiados son los homocigotos (PI*ZZ)⁽³⁾.

Hay una serie de preparaciones purificadas de AAT extraídas de plasma humana y disponibles en el mercado. Una de ellas, Trypsone®, está aprobada en Chile⁽¹⁷⁾. El seguimiento del registro de pacientes en EEUU con DAAT severo (FEV1 < 50%) encontró que aquellos pacientes que han recibido TA en forma parcial o completa, tienen un beneficio de supervivencia a los 60 meses significativamente mayor que aquellas personas que no han recibido la terapia⁽¹⁸⁾.

Además, aunque TA no ha demostrado tener resultados clínicos significativos (por ejemplo, capacidad de difusión de oxígeno), múltiples estudios de varios países han encontrado diferencias significativas en la densidad pulmonar con tomografía computarizada, ya que permite ver cambios moleculares más temprano que aquellos a nivel fisiológico. Además, los pacientes con DAAT refieren que la TA reduce sus episodios de exacerbación en

términos de su incidencia y su severidad. También un estudio cualitativo llevado a cabo con pacientes con DAAT en Alemania concluyó que la TA ofrece beneficios para el estilo de vida, en parte porque se puede aplicar incluso en el hogar del paciente⁽¹⁷⁾.

La aplicación tradicional de TA consiste en infusiones semanales de 60 mg de AAT por kg de peso corporal, la cual estabiliza los niveles séricos al superior de 60 mg/dL, un umbral aceptado por al menos una semana⁽¹⁷⁾. Esta rutina ha mostrado ser efectiva y segura para su uso a largo plazo; sin embargo, a finales de los '90 se empezó a reconsiderar este estándar y a probar diferentes combinaciones de frecuencia y dosis, ya que la terapia semanal suele ser prohibitiva en cuanto a costo y a tiempo. Se ha calculado que la razón de costo-efectividad varía entre US\$ 207.000 y US\$ 312.000 por año de vida ajustado por calidad; una cifra bastante mayor que el criterio aceptado internacionalmente para intervenciones costo-efectivas (de US\$ 50.000 mil por año de calidad)⁽³⁾.

Específicamente en términos de la frecuencia de infusiones, se la ha reducido a cada dos semanas, encontrando que en más del 41% de los casos los niveles de AAT se quedaron por sobre el umbral recomendado por más de una semana, pero por menos de 14 días⁽¹⁹⁾. Se reporta que muchos pacientes valoran la comodidad de la frecuencia reducida especialmente a largo plazo. Incluso se ha probado inyecciones mensuales (cada 28 días) en una población de nueve pacientes con DAAT severo, encontrando que mientras pasa el tiempo los niveles séricos aumentan en forma gradual y al año y sus niveles se mantienen por sobre el umbral recomendado de 80 mg/dL en un promedio de 25 días⁽²⁰⁾. Además este último estudio demostró que el nivel más bajo de AAT en el fluido del tejido epitelial subió cinco veces en comparación a su estado antes de comenzar las infusiones, mientras que su actividad antielastasa también aumentó en

manera significativa. En términos de la dosis de AAT se probó el uso de 120 mg/kg en vez de la tradicional 60 mg/kg, encontrando que la dosis mayor fue aceptada, segura y logró aumentar los niveles séricos hasta una concentración más cercana al umbral normal⁽¹⁷⁾. Adicionalmente se ha investigado el uso de otras formas de aplicación de AAT, por ejemplo, a través de inhalación, la cual ha sido asociada a una reducción de la inflamación pulmonar⁽²¹⁾.

Finalmente aunque las guías oficiales de la ATS y la ERS no recomiendan el uso de la TA en pacientes que van a realizarse o se han hecho trasplante pulmonar⁽¹¹⁾, esta recomendación se hizo ante la poca evidencia existente al principio del siglo, cuando fue publicado. No obstante, estudios pilotos realizados en los últimos años han mostrado que ciertos pacientes que han hecho la TA previamente, tienen una mejor recuperación tras su trasplante, y además que ésta puede mejorar la función pulmonar en casos de fallo pulmonar después de trasplante⁽¹⁷⁾. Estos resultados provienen de una muestra pequeña, por lo cual se requieren más estudios para confirmar los hallazgos.

Otras terapias en desarrollo

Aparte de la TA, se están desarrollando otras formas de tratar DAAT. Por una parte, se ha encontrado que ambientes con baja concentración de oxígeno ayudan a los pacientes a realizar ejercicio físico y cumplen un rol protector frente a DAAT, ya que la insaturación de oxígeno regula especies reactivas de oxígeno que dañan AAT⁽²²⁾. Adicionalmente se ha considerado el uso de ácido hialurónico, de ácido retinoico, fármacos y vitaminas antioxidantes, para contrarrestar los efectos de enfisema y prevenir su progresión⁽²²⁾. También se está investigando el uso de chaperonas sintéticas y químicas con el fin de inhibir la polimerización de la proteína mutante dentro de las células^(21,22).

Por otro lado, frente la acumulación de AAT para la mutación PI*ZZ en el hígado, se ha probado la administración vía oral del fármaco rapamicina en un modelo de ratón, induce autofagia y reduce la cantidad de la proteína polimerizada para proteger contra el daño hepático⁽²³⁾.

Aprovechando su origen genético, se está experimentando con el uso de intervenciones de este tipo, específicamente la introducción de AAT normal a través de vectores virales adeno-asociados en músculos estriados. Lo han probado en modelos animales y los resultados han sido prometedores con la mantención de niveles séricos por sobre el umbral aceptable durante varios meses^(24,25), y recientemente un estudio en individuos con DAAT ha confirmado la factibilidad y seguridad de la terapia genética⁽²⁶⁾. En adición, se está probando la introducción de oligonucleótidos de una sola hebra para inhibir la expresión del gen mutante⁽²²⁾. Asimismo en estudios clínicos pilotos se ha modificado el gen de AAT, reemplazando la metionina del centro reactivo de AAT por una valina para producir una proteína más resistente a la oxidación y al humo de tabaco y con mayor poder antielastasa⁽²⁷⁾.

CONCLUSIÓN

Para tener una mejor idea de la epidemiología y el estado de DAAT en Chile, se recomienda realizar un estudio de prevalencia de DAAT con una muestra representativa a nivel nacional con un enfoque tanto en el genotipo como en el fenotipo, o un estudio de prevalencia de la patología enfocada en personas afectadas por EPOC que cumplen con los criterios de sospecha para DAAT. En adición, sería importante establecer un protocolo consensuado a nivel nacional de diagnóstico y de abordaje clínico de DAAT, además de llevar un registro de los pacientes con este déficit, dada la prevalencia de enfermedades hepáticas y pulmo-

nares en el país que podrían estar relacionadas con esta variación genética. Finalmente dado las manifestaciones clínicas tanto a nivel pulmonar como a nivel hepático, las sociedades científicas deberían

colaborar con el fin de dar un diagnóstico certero y un tratamiento adecuado que permita mejorar las condiciones futuras y calidad de vida de las personas afectadas.

REFERENCIAS

1. Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004;59:164-9.
2. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, Mc Elvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med* 2010;104:763-72.
3. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:246-59.
4. Stoller JK, Tomashefski J, Crystal RG, Arroliga A, Strange C, Killian DN *et al.* Mortality in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest* 2005;127:1196-204.
5. Blanco I, de Serres FJ, Carcaba V, Lara B, Fernández-Bustillo E. Alpha-1 antitrypsin deficiency PI*Z and PI*S gene frequency distribution using on maps of the world by an inverse distance weighting (IDW) multivariate interpolation method. *Hepat Mon [Internet]* 12(10 HCC). Consultado el 27 de octubre de 2017.
6. Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, Ottaviani S, Imboden M, Schindler C *et al.* Serum levels and genotype distribution of α 1-antitrypsin in the general population. *Thorax* 2012;67:669-74.
7. Lawless MW, Mankan AK, Gray SG, Norris S. Endoplasmic reticulum stress--a double edged sword for Z alpha-1 antitrypsin deficiency hepatotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:1403-14.
8. Greulich T, Nell C, Herr C, Vogelmeier C, Kotke V, Wiedmann S *et al.* Results from a large targeted screening program for alpha-1-antitrypsin deficiency: 2003 - 2015. *Orphanet J Rare Dis [Internet]* 11. Consultado el 27 de octubre de 2017.
9. Stone H, Pye A, Stockley RA. Disease associations in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med* 2014;108:338-43.
10. De Rienzo B, González A, Monjarás J, González-Jáuregui N, Méndez A, Lemus R *et al.* La importancia de la deficiencia de alfa-1 antitripsina en el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras patologías pulmonares. *Neumol Cir Tórax* 2008;67:16-23.
11. 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.
12. Van Leeuw J-B, Berra E, Gu Y, Petit T, Lacroix V, Lanthier N *et al.* Alpha-1 antitrypsin deficiency: a novel cause of isolated systolic resistant hypertension? *J Hypertens* 2016;34:1659-61.
13. Stoller JK. Alpha-1 antitrypsin deficiency: An underrecognized, treatable cause of COPD. *Cleve Clin J Med* 2016;83:507-14.
14. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miratvilles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 2006;42:645-59.

15. McElvaney NG. Diagnosing α 1 -antitrypsin deficiency: how to improve the current algorithm. *Eur Respir Rev* 2015;24:52-7.
16. Van der Velden VHJ. Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. *Mediators Inflamm* 1998;7:229-37.
17. Teschler H. Long-term experience in the treatment of α 1 -antitrypsin deficiency: 25 years of augmentation therapy. *Eur Respir Rev* 2015;24:46-51.
18. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV 1 decline in individuals with severe deficiency of α 1 -antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49-59.
19. Barker AF, Iwata-Morgan I, Oveson L, Roussel R. Pharmacokinetic study of alpha1-antitrypsin infusion in alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997;112:607-13.
20. 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;260:1259-64.
21. Sandhaus RA. 1-Antitrypsin deficiency {middle dot} 6: New and emerging treatments for 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004;59:904-9.
22. Zuo L, Pannell BK, Zhou T, Chuang C-C. Historical role of alpha-1-antitrypsin deficiency in respiratory and hepatic complications. *Gene* 2016;589:118-22.
23. Kaushal S, Annamali M, Blomenkamp K, Rudnick D, Halloran D, Brunt EM *et al.* Rapamycin reduces intrahepatic alpha-1-antitrypsin mutant Z protein polymers and liver injury in a mouse model. *Exp Biol Med* 2010;235:700-9.
24. Song S, Morgan M, Ellis T, Poirier A, Chesnut K, Wang J *et al.* Sustained secretion of human alpha-1-antitrypsin from murine muscle transduced with adeno-associated virus vectors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14384-8.
25. Chiuchiolo MJ, Kaminsky SM, Sondhi D, Hackett NR, Rosenberg JB, Frenk EZ *et al.* Intrapleural administration of an AAVrh.10 vector coding for human α 1-antitrypsin for the treatment of α 1-antitrypsin deficiency. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013;24:161-73.
26. Flotte TR, Trapnell BC, Humphries M, Carey B, Calcedo R, Rouhani F *et al.* Phase 2 clinical trial of a recombinant adeno-associated viral vector expressing α 1 -antitrypsin: interim results. *Hum Gene Ther* 2011;22:1239-47.
27. Adkison LR. Elsevier's integrated review. *Genetics*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012:255.

CORRESPONDENCIA

Dra. Laura Mendoza Inzulza
 Servicio de Neumología
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 562 2978 8409
 E-mail: lmendoza@hcuch.cl

