

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



**DEFICIENCIA DE LA ALFA₁ ANTITRIPSINA EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA**

CARLOS ENRIQUE CASTILLO VASQUEZ

PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION
2. ANTECEDENTES
3. OBJETIVOS
4. HIPOTESIS
5. UNIVERSO A INVESTIGAR
6. MATERIAL Y METODOS
7. PRESENTACION DE RESULTADOS
8. DISCUSION
9. CONCLUSIONES
10. RECOMENDACIONES
11. REFERENCIAS

INTRODUCCION

La entidad patológica, por la cual consultan en mayor cantidad tanto hombres como mujeres, a la unidad de neumología del hospital Roosevelt, es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Debe tomarse en cuenta que este tipo de enfermedad, es de muy difícil tratamiento, ya que el paciente nunca tendrá una curación definitiva y solamente experimentará una mejoría relativa, mientras tenga una adecuada atención; y en cualquier momento pueden aparecer los factores, que hagan desencadenar una crisis que le causará gran injuria, así como una situación emocional afectada en forma negativa.

Es conocida en la literatura de los últimos años, la relación existente entre la enfermedad obstructiva crónica y la deficiencia de la alfa₁ antitripsina; por lo cual me pareció interesante hacer una corroboración de este hecho entre los pacientes que consultan a la unidad de neumología del hospital Roosevelt y que tienen diagnosticada la enfermedad obstructiva crónica.

Tomando en consideración lo anterior es que se realizó el presente trabajo de investigación; ya que con él se pretende, ayudar a los pacientes que tienen enfermedad obstructiva crónica, dando a los médicos mayores elementos de juicio, para tener un conocimiento más exacto de la enfermedad, y a la vez poder brindar un pronóstico más ajustado en cuanto a la historia natural de la enfermedad.

Este tipo de investigación es nuevo en nuestro medio, pero el descubrimiento del problema, se remonta a no más de 15 años en el extranjero.

Espero también que dicho trabajo, sirva para dar lineamientos en cuanto a la mecánica a seguir para determinar los parámetros terapéuticos de los pacientes, que consulten presentando dicho cuadro.

ANTECEDENTES

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA CONSIDERACIONES GENERALES:

El término Enfermedad obstructiva crónica, incluye diversos síndromes clínicos, de etiología y patología diversos, con el común denominador de una dificultad aumentada para el curso del aire saliendo de los pulmones, que origina un estado patológico intrapulmonar (1). En algunos casos, la obstrucción a la salida del aire es en forma intermitente, y el proceso se presenta en forma de asma; en otros, la obstrucción es continua, como muchas veces la asociada con bronquitis crónica, enfisema o ambos, y clínicamente la presentación varía según el grado en el cual se produce trastorno de la función pulmonar circulatoria. (1)

Obstrucción crónica de las vías aéreas indica una alteración de las propiedades mecánicas de las mismas, caracterizada por dificultad aumentada para la espiración que no es reversible; casi siempre se acompaña de aumento de la resistencia. Ocurre principalmente en trastornos primarios, como bronquitis crónica, enfisema y asma; en ocasiones puede complicar trastornos generales como la poliarteritis nodosa (1). Las dos anormalidades principales que se observan en la obstrucción son: en primer lugar, la estrechez generalizada de los bronquios, y en segundo lugar la destrucción del parénquima pulmonar. (1)

MECANISMOS DE OBSTRUCCION DE LA VIA AEREA:

Durante la inspiración, disminuye la presión en los alveolos, y el aire penetra en ellos con un ritmo que depende del calibre de los bronquios. Durante la espiración la retracción de los tejidos distendidos elásticos expelle aire de los pulmones, elevando la presión intralveolar por encima de la presión de la boca. El ritmo de la espiración dependerá de la diferencia de presión de la resistencia de las vías

aéreas. En individuos normales, este mecanismo basta para cubrir las necesidades de ventilación, incluso en condiciones de ejercicio intenso. En individuos con resistencia aumentada al paso del aire, la retracción elástica por sí sola quizá no baste para lograr la ventilación necesaria, y son necesarios esfuerzos musculares espiratorios activos, sin embargo, el aumento de presión intratorácica resultante de este esfuerzo muscular espiratorio introduce un nuevo factor con el flujo del aire de la espiración, la tendencia a la compresión de las grandes vías aéreas. Siempre que la presión intra-bronquial es mayor que la presión intratorácica no hay compresión de la vía aérea, pero cuando aumenta el flujo espiratorio en individuos con resistencia aumentada de la vía aérea, la mayor caída de presión a lo largo del árbol bronquial, puede tener por consecuencia que la presión dentro de la tráquea y los grandes bronquios sea inferior a la presión intratorácica vecina, y estas estructuras quedarán comprimidas a menos que sus paredes sean suficientemente rígidas para resistir. Cuando se produce compresión, ningún aumento en el esfuerzo incrementará el flujo de aire, porque la presión dentro de los bronquios no puede aumentarse sin incrementarse simultáneamente la presión a su alrededor. En esta forma la compresión generalmente ocurre en los bronquios principales o bronquios segmentarios mayores, formando un mecanismo que limita el flujo del aire (muchas veces llamado resistencia de Starling) y produce intensidad máxima del flujo aéreo espiratorio. Este mecanismo no puede operar durante la inspiración; la intensidad del flujo aéreo inspiratorio siempre depende del esfuerzo, por lo tanto la intensidad máxima del flujo aéreo espiratorio quedará reducida; 1) por aumento de tono. 2) por disminución de la retracción elástica del parenquima pulmonar y 3) por disminuir la rigidez de las vías aéreas mayores. (1)

AUMENTO DE LA RESISTENCIA DE LA VIA AEREA:

Este aumento puede depender de un incremento de las secreciones, engrosamiento de la pared de las vías aéreas por infiltración, edema o hipertrofia glandular, o constricciones resultantes de fibrosis o contracción del músculo liso; puede contribuir también alguna deformidad de los bronquios. El mecanismo dominante varía según las circunstancias. Cuando acompaña a la bronquitis crónica, se cree que la resistencia elevada de las pequeñas vías aéreas, resulta principalmente de inflamación crónica con fibrosis, y puede observarse en

algunas zonas taponos mucosos y cambios histológicos correspondientes a este mecanismo. (1)

DISMINUCION DE LA RETRACCION ELASTICA:

La causa más importante de disminución de la retracción elástica, es el enfisema. Esta palabra proviene de una Griega que significa "insuflación" fue introducida por Laenec en 1819, para describir el estado de la "vesícula" pulmonar, excesivamente insuflada y parcialmente destruida (1). Por desgracia, muchos autores más tarde adoptaron el término para el síndrome clínico de: disnea, tos y esputo con los cuales muchas veces se asocia el enfisema. Esto creó confusión, porque puede observarse un cuadro clínico similar sin enfisema. Actualmente hay acuerdo general para el empleo de la palabra enfisema, a su sentido original como término anatómo-patológico. La definición más aceptada es la que admite la OMS (1961) "enfisema es un trastorno del pulmón, caracterizado por un aumento anormal del calibre de los espacios aéreos más allá de los bronquios terminales, con cambios destructivos en sus paredes" todavía hay diferencias de opinión acerca de si debe incluirse en la definición, la dilatación causada por distensión sin destrucción. (1)

Los cambios destructivos y la dilatación puede limitarse a los bronquiolos respiratorios (enfisema centrolobulillar o centroacinoso) o pueden ser más extensos con destrucción de todo el acino (enfisema panacinoso), afectando espacios aéreos y red vascular, puede haber coalescencia o distensión para formar ampollas o quistes. Los cambios limitados a la periferia del acino (enfisema paraseptal) nunca son extensos y carecen de significación funcional. Si el proceso es extenso, el enfisema panacinoso puede tener gran importancia, limitando la intensidad máxima del flujo aéreo espiratorio, al disminuir la retracción elástica. La disminución de la retracción no depende de alteraciones en las propiedades de las fibras elásticas, proviene sobre todo del mayor calibre de los espacios aéreos afectados, que ocupan una proporción mayor del tórax y dejan menos espacio para distensión de las partes normales del pulmón. (1)

Los médicos han estado enterados, desde hace tiempo, de la posibilidad que la enfermedad obstructiva crónica, puede encontrarse en familias, y reportes esporádicos de la enfermedad familiar, han

aparecido en la literatura (2) (3) (4) (5) Es claro que unos individuos han tenido una susceptibilidad aumentada al desarrollo de la enfermedad obstructiva, en una edad más joven relativamente, mientras que otros parecen estar protegidos de desarrollar esta enfermedad. Por ejemplo, sabemos que no todos los fumadores crónicos desarrollan la enfermedad obstructiva crónica sintomática (enfisema). (3)

En 1963 Sede Laurell, un químico clínico, en Suecia, notó la ausencia de los niveles séricos de la Alfa-globulina, en patrones electroforéticos del suero; muchos de estos sueros se encontró que fueron extraídos de pacientes con enfermedad obstructiva crónica (enfisema) (2). Laurell en asociación con un químico joven: Erickson, estudiaron a estos pacientes y sus familias y llegaron a la conclusión que la ausencia de los niveles de Alfa-globulina, estaban genéticamente controlados y predisponían al desarrollo de la enfermedad (enfisema familiar). (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11).

Otros investigadores previamente habían demostrado que la proteína mayor que incluye la fracción alfa-globulina en la electroforesis sérica protéica, es la Alfa₁ antitripsina. (2) (3)

Aproximadamente el 90o/o de la actividad inhibitoria de la tripsina sérica está asociado con la fracción alfa-globulina, el otro 10o/o es aportado por lo menos por otros tres inhibidores diferentes: La alfa₂macroglobulina, menos comunmente conocida como inhibidor plasmínico sérico, el inhibidor tripsina-inter-alfatripsina; y un tercer componente, que todavía no está bien caracterizado, el cual emigra bastante más lentamente que la Alfa₁ antitripsina (AAT) en gel de almidón. (3) (7) De tal manera que el estudio de la capacidad inhibitoria de la tripsina sérica, es en esencia, una medida de la AAT. (3) Pronto se hizo claro, que una deficiencia severa de la AAT era familiar y estaba altamente asociada con la enfermedad pulmonar (enfisema), teniendo su establecimiento en la década tercera o cuarta de la vida. (2) (5) Desde las primeras descripciones de este estado de deficiencia común, se le ha asociado claramente con el enfisema familiar en muchas familias, cirrosis infantil en otras y ocasionalmente en una combinación de las dos en otras. (2) (7) (10)

QUIMICA Y METABOLISMO:

La AAT es una glucoproteína, de peso molecular de 50,000, conteniendo 12.5o/o de carbohidratos, sintetizada en las células parenquimatosas del hígado y secretada dentro del suero como la Alfa₁ globulina mayor, comprendiendo aproximadamente el 4o/o de los niveles protéicos séricos totales (2). La AAT está presente en muchos líquidos del cuerpo, habiéndose encontrado en microgramos por mililitro en las secreciones salivales, nasales, lagrimales, el esputo, líquido duodenal, líquido cerebroespinal, calostro y la leche materna (2) (3) (5) (8). Su nivel en el líquido amniótico es aproximadamente el 10o/o de su nivel sérico normal (2) (8) La AAT sérica tiene un tiempo de sobrevivencia relativamente corto, con una vida media de tres a seis días, como fue demostrado siguiendo su concentración, en pacientes con deficiencia severa, después de infusiones de plasma normal. (2) El transporte de la AAT a través de la placenta parecería mínimo, si es que ocurre; en un estudio de 33 cordones umbilicales y especímenes sanguíneos maternos tomados en el momento del nacimiento, los niveles de la AAT fueron encontrados aproximadamente 70o/o de lo normal en el adulto; esto es sorprendente, puesto que la AAT aumenta progresivamente en la mujer embarazada a un nivel dos a tres veces mayor que su nivel normal. (2) (8) De mucho interés es el descubrimiento reciente por Cohen, que la AAT está ligada a la superficie de los macrofagos pulmonares humanos. (2)

FUNCION

Se ha observado que la AAT posee una actividad inhibitoria in vitro, en contra de un espectro amplio de enzimas proteolíticas, tanto exogenas, como endogenas; es el inhibidor sérico más grande de la quimotripsina y es un inhibidor efectivo de la tripsina, es el inhibidor mayor de los granulocitos polimorfonucleares que se ha encontrado que tienen una habilidad para destruir los tejidos pulmonares in vitro, o sea, una elastasa y una proteasa neutral. La función protectora mayor de la AAT en el hombre, se cree corrientemente que está relacionada con su habilidad para inhibir estas dos enzimas granulocíticas. (2) (3) (5)

La colagenasa de la piel de los granulocitos, es también inhibida por la AAT; pero la Alfa₂macroglobulina, parece ser la colagenasa

más efectiva del suero. (2) (3) Finalmente mientras que los estudios han sugerido que la AAT puede inhibir la plasmina y la trombina, ahora está claro que la alfa₂macroglobulina es el inhibidor más efectivo en suero de la plasmina y la antitrombina III es el inhibidor más importante de la trombina (2). El tamaño relativamente pequeño de la AAT, le permite entrar en una variedad amplia de líquidos corporales, en donde se cree que es útil un inhibidor de proteasa de amplio espectro, en contra de los efectos dañinos de las enzimas, en los tejidos (2) (3) (7). Se ha demostrado experimentalmente por Olsen, que la AAT hace un complejo con una enzima; por ejemplo la quimotripsina y de ahí transfiere esta enzima a la alfa₂macroglobulina en la circulación. Los niveles de la AAT, permanecen elevados mientras que los de la alfa₂macroglobulina-quimotripsina o de este complejo son removidos por el sistema reticulo endotelial; mientras que esta situación ha sido examinada bajo condiciones de dosis excesiva de quimotripsina, es posible completar que la AAT, normalmente funciona de esta manera como lo han demostrado algunos estudios disponibles. Los complejos de AAT con muchas enzimas diferentes han sido demostrados que son detectables fácilmente por su movilidad electroforética diferente que la de la AAT nativa en los sistemas electroforéticos cruzados. (2)

EL PAPEL DE LA ALFA₁ANTITRIPSINA EN LA PATOGENESIS PULMONAR:

La AAT en la sangre humana es un inhibidor no específico de las proteasas capaz de inhibir las enzimas proteolíticas, tales como la tripsina, quimotripsina, elastasa colagenas de la piel, plasmina, trombina y varias proteasas de las plantas, bacterias, kalikreína y proteasas leucocíticas (2) (3). La acción inhibitoria en contra de las proteasas se cree que sea la principal función, mientras que la AAT protege al tejido pulmonar de sufrir daño en las infecciones y procesos inflamatorios, esta teoría fue apoyada por el trabajo de Horman, Michells y Kueppers, quienes demostraron que la AAT inhibía la actividad fibrinolítica de los leucocitos; se demostró que las proteasas leucocíticas extraídas de esputos purulentos eran capaces de digerir el pulmón humano y del hamster y que el suero, fuertemente inhibía esta acción digestiva (3). El nivel de la inhibición sérica de las proteasas leucocíticas estaba correlacionado altamente con el nivel de la AAT en el suero, indicando que la AAT era el mecanismo principal o primario

de la acción inhibitoria (2) (3). El concepto corriente para la patogenesis del enfisema pulmonar, gira alrededor de la liberación de las endoproteasas desde un exudado inflamatorio conteniendo leucocitos y macrófagos, estas proteasas, una de las cuales es una enzima elastolítica —potente acción primariamente para digerir la debris inflamatoria, dentro de un exudado— y está inhibida de atacar al tejido pulmonar vivo, por la presencia de la AAT (3). Con un nivel deficiente de AAT, las proteasas atacan y destruyen las membranas alveolares y producen el cuadro patológico del enfisema; también es posible que los niveles de la AAT pueden ser vencidos por infecciones crónicas o severas con un daño pulmonar resultante, o que niveles más que lo normal de proteasas leucocíticas pueden tener un papel importante también, de ahí que muchos pacientes enfisematosos con niveles de AAT normal, pudieron haber desarrollado esta enfermedad por estos mecanismos relacionados (2) (3) (7). Es de interés que los pulmones sirven como un lugar de almacenaje para los leucocitos circulantes; el flujo de sangre es mayor en las bases pulmonares que a través de los ápices y los leucocitos son secuestrados primariamente en las bases pulmonares, este hecho puede explicar por qué las bases pulmonares están más susceptibles a desarrollar el enfisema pulmonar, en pacientes con deficiencia de AAT, especialmente en aquellos con deficiencia severa (3). El nivel de la AAT presente en aquellos con deficiencia intermedia, puede proteger al pulmón hasta un grado limitado en tales pacientes, un daño inflamatorio puede aumentar el número de leucocitos y macrófagos presentes en el pulmón y podría producir el daño que lleve a una enfermedad clínicamente detectable, estas neumonías recurrentes, bronquitis y aún ataques asmáticos recurrentes, están reportados en muchos pacientes con deficiencia intermedia quienes desarrollaron la enfermedad pulmonar por esta vía (3). Falk demostró que tipos con deficiencia intermedia tenían un tipo infeccioso e inflamatorio de enfermedad pulmonar, diferente a la de los que tienen deficiencia severa (2). El papel postulado de las enzimas proteolíticas en la patogenia del enfisema, recibe más apoyo por la inducción experimental del enfisema en muchos animales que son expuestos a las enzimas proteolíticas (3). Se han administrado proteasas por la instilación directa dentro de la tráquea. La papaina parece ser la enzima proteolítica más útil para inducir el enfisema en esta forma y los experimentos en los laboratorios, demuestran que la sangre humana, del hamster o cualquier otro roedor es capaz de inhibir la acción proteolítica de la papaina (3). Es de interés que la insti-

lación masiva de las enzimas proteolíticas pueden causar hemorragia masiva y digestión tisular, con la aparición de una lesión destructiva parecida a la del enfisema, entre uno a tres días; sin embargo una exposición más clara al aerosol de papaína, produce una respuesta inflamatoria con una producción gradual del enfisema después de cuatro o más días de intervalo. Esto sugiere que la papaína puede actuar solamente para inducir la inflamación y que los linfocitos infiltrantes actualmente causan la lesión del tejido pulmonar y el enfisema. Los extractos de las proteasas leucocíticas también han sido empleados para producir el enfisema pulmonar en los perros. (3)

PAPEL DEL HIGADO EN LA DEFICIENCIA DE LA ALFA₁ANTI-TRIPSINA

El hígado es la única fuente productora de la proteína AAT, sin embargo la enfermedad hepática no se ha observado con la frecuencia esperada, en los pacientes con deficiencia de la AAT y enfermedad pulmonar (3). De gran interés son las observaciones de Sharp y colaboradores de la cirrosis infantil hereditaria, en pacientes con deficiencia severa (2) (3) (10). Sharp usando el microscopio electrónico y de luz, describió las células parenquimatosas conteniendo glóbulos "raros" cuyos contenidos eran genéticamente relacionados con la AAT, sus observaciones sugirieron que la deficiencia en estos niños puede estar relacionada con una anomalía del almacenaje hepático y de la liberación de la AAT (2) (3) (10). Subsecuentemente en estudios posteriores de adultos con enfisema pulmonar y deficiencia de AAT, también se observaron los glóbulos hepáticos idénticos en esos pacientes. Ninguno tenía enfermedad pulmonar que pudiera ser clínicamente detectable y a través de análisis de laboratorio (3). Hasta la fecha todos los hígados conteniendo estos glóbulos hepáticos han sido de individuos cuyos fenotipos de AAT contenían una variante Z (3) (11). Alternativamente en vista de esas observaciones recientes con el fenómeno de doble anillo y la labilidad aumentada de esta AAT, estos glóbulos podían contener productos excretores más que productos escretorios. (3)

GENETICA Y ANALISIS GENETICOS

La actividad antitripsina total del suero es una medida de la integridad funcional de la AAT, correlacionada en un estudio de in-

munofluorescencia de la concentración de esta proteína. Los estudios de estas dos técnicas sugieren un modo recesivo autosómico y que la deficiencia es un hallazgo determinado genéticamente; los datos disponibles de estudios familiares, demuestran un locus autosómico único con alelos codominantes múltiples; más de veinte fenotipos son conocidos; clínicamente los alelos importantes son aquellos que llevan a una concentración baja del suero. (2) (3)

Fagerhol y Laurell, han demostrado que la AAT sérica es heredada por vía de una serie de alelos codominantes, con lo cual se controla ambas: la movilidad electroforética de la AAT y su concentración sérica. Este sistema conocido como Pi (proteasa inhibidor) comprende por lo menos 24 diferentes alelos, los cuales pueden ser distinguidos por varios métodos electroforéticos (2) (3) (11). Los alelos comunmente nombrados alfabeticamente de acuerdo con su movilidad electroforética: F: fast; M: medium; S: slow; los variantes F e I, son electroforéticamente más rápidos que el M; mientras que P, S, V, W y Z, son más lentos que la variante M (2) (3) (11). El principal gen normal es el nombrado PiM y el más común gen deficiente es PiZ (2) (3) (11). Los niveles más bajos de la actividad sérica de la AAT, son asociados con el homocigótico ZZ, otras variantes relativamente común asociada con deficiencia es PiS esta variante se asocia con niveles séricos más altos que los de PiZ, por eso estos individuos SS tienen un nivel de deficiencia intermedio (2) (3) (11). Pi— (Pi nulo) recientemente descrito, es un alelo raro, el cual es asociado con niveles ausentes de AAT (2). Solamente la variante PiZ ha sido definitivamente asociada con una predisposición al enfisema (2) (3) (11).

METODOS DIAGNOSTICOS Y MEDICION

Los métodos comunes para detectar los niveles de la deficiencia de la AAT, comprenden una medición de: 1) La capacidad inhibitoria sérica (CIS) de tripsina o elastasa y 2) concentración de AAT. (2) (3) (9) La capacidad inhibitoria usa una enzima purificada y un sustrato y los resultados son reportados como mg. de enzima inhibida por 1 ml de suero (unidades). La concentración de AAT puede ser medida por una técnica de inmunodifusión radial, que emplea un anticuerpo específico contra la AAT (2) (9). Las concentraciones de AAT son reportadas como unidades de mg. por 100 ml; normal:

más de 200 mg por 100 ml; deficiencia intermedia: de 60 a 199 mg por 100 ml y severa menos de 60 mg por 100 ml. Las concentraciones de la AAT pueden ser medidas por una variante de métodos inmunoquímicos, empleando anticuerpos específicos preparados en animales, en contra de la AAT humana, para lo cual hay platos de agar gel, incluyendo una inmunodifusión simple; los cuales están comercialmente disponibles. La medición de la función de la AAT, correlaciona directamente con las mediciones de su concentración. (2) (3) (9) (11)

HALLAZGOS CLINICOS EN LOS ESTADOS DE DEFICIENCIA: INTERMEDIA Y SEVERA

Hasta hace poco se creyó que el estado de deficiencia homocigótico, era el único que predisponía al desarrollo del enfisema, en un porcentaje bajo, pero estudio subsecuentes han demostrado que el porcentaje de pacientes homocigóticos es más grande y que muchos pacientes homocigóticos, cuando son estudiados detenidamente, manifiestan alguna anormalidad pulmonar funcional significativa aunque estén libres de síntomas (3). Actualmente se está acumulando evidencia para sugerir que la deficiencia heterocigótica, puede predisponer también al desarrollo del enfisema pulmonar (3) (6). Se ha reportado un caso de un niño, que a los 18 meses inició los síntomas y que a los 13 años, tenía un enfisema pulmonar severo y una deficiencia de un inhibidor de elastasa (6). Los hallazgos clínicos en los homocigóticos difiere de los encontrados en los heterocigóticos, principalmente en la edad de los pacientes: de 45 años, en contra de 57 para los heterocigóticos; la edad de iniciación de los síntomas era de 28 años, para los homocigóticos en contra de 47 para los heterocigóticos. Otras manifestaciones como tos, disnea, baja de peso, evidencia radiológica de enfisema, centellograma pulmonar anormal y anormalidades de la función pulmonar no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos de pacientes. El diagnóstico inicial no tenía diferencia significativa, pues el asma, la bronquitis y el enfisema, fueron vistos con igual frecuencia. (2) (3)

La información disponible, sugiere que la forma del enfisema familiar está caracterizado por establecerse a una edad más temprana, aparecimiento de más mujeres que lo esperado, en forma de disnea progresiva, ausencia de tos y bronquitis crónica clínica en muchos

casos (2) (3) (4) (5). El material patológico disponible, muy limitado, sugiere que el tipo de la lesión encontrada es de tipo Panacinar y panlobular. (2) (3) (6)

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA SEVERA, EMBARAZO Y DEFICIENCIA DE AAT

Muchos investigadores aconsejan el aborto terapéutico en pacientes con enfermedad obstructiva crónica. La experiencia con una paciente única con enfermedad obstructiva crónica severa y deficiencia de AAT, sugiere que el embarazo no necesariamente causa deterioro de la función pulmonar, cuando se mantiene un cuidado profiláctico adecuado. Los estudios de función pulmonar son útiles en el manejo del paciente obstétrico con enfermedad obstructiva crónica; los estudios incluyen los gases arteriales, las observaciones seriadas entonces pueden ayudar a guiar al obstetra en el manejo apropiado de tales pacientes; la deficiencia de la AAT asociada con enfermedad obstructiva como se describe no es una contraindicación para el resultado exitoso del embarazo, tanto para la madre como para el recién nacido. (8)

DEFICIENCIA DE LA AAT ASOCIADO CON OTRAS ENFERMEDADES.

La deficiencia de la AAT, puede ser encontrada en otras enfermedades tales como la Ictericia obstructiva del recién nacido, el síndrome de dificultad respiratoria, la cirrosis infantil familiar, (2) (3) (10) se ha descrito también pacientes con linfadenopatía generalizada y deficiencia severa de la AAT, sin tener enfermedad pulmonar o cirrosis (5). Cox y Sass-Kostak, sugieren que el 11o/o de los pacientes con enfermedad hepática de etiología desconocida, menores de 11 años, están asociados con la deficiencia de la AAT. (2)

Actualmente no existe tratamiento específico para los pacientes con deficiencia de AAT, solamente existe el tratamiento sintomático de acuerdo a la complicación que tengan, recomendado en base a pruebas funcionales; tanto pulmonar como hepáticas. (2) (3)

Se ha experimentado utilizar plasma completo y preparaciones purificadas de AAT, los cuales no tienen ninguna indicación de su

uso debido al tiempo de sobrevivencia, relativamente corto de la AAT; se está ensayando usar inhibidores sintéticos de las proteínas, los cuales se encuentran aún en fase de experimentación e investigación. (2) (3)

OBJETIVOS

1. Establecer una relación entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la Alfa₁ antitripsina.
2. Conocer la frecuencia de anomalías de la Alfa₁ antitripsina, en los pacientes que consultan al hospital Roosevelt.
3. Relacionar los hallazgos bioquímicos, con el estado clínico de los pacientes.
4. Recomendar parámetros de estudio, para el método diagnóstico a usar en lo sucesivo, en los pacientes que consulten al hospital Roosevelt.
5. Hacer conciencia entre el gremio médico y estudiantes Guatemaltecos, de esta anomalía, que debe de tomarse en cuenta para conseguir un diagnóstico completo, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

HIPOTESIS

1. La incidencia de anormalidad de la Alfa₁antitripsina, se presenta en un porcentaje bajo, en los pacientes con enfermedad obstructiva crónica.
2. El problema tiene una incidencia de tipo familiar, porque se presenta la misma anomalía en otros miembros de la familia, de los pacientes.
3. Es más evidente la disminución de la Alfa₁antitripsina en los pacientes con enfermedad obstructiva crónica de edad joven.
4. La distribución del problema de acuerdo a sexo, es similar, tanto para hombres como mujeres.

UNIVERSO A INVESTIGAR

El universo potencial lo constituyen los pacientes que consultan a la unidad de neumología del hospital Roosevelt.

El universo teórico lo constituyen los pacientes que vistos en la unidad, presentan enfermedad obstructiva crónica.

El universo real lo constituyen los pacientes que presentando la enfermedad obstructiva crónica, fueron seleccionados para el estudio.

MATERIAL Y METODOS

1. Muestras de sangre de 50 pacientes, seleccionados para dicho estudio; las cuales fueron tomadas en ayunas y luego centrifugadas para separarles el suero.
2. Discos M-partigen, de inmodifusión radial, para la determinación cuantitativa de la proteína Alfa₁antitripsina, con su estandar de proteína plasmática humana.
3. Espirometro Collins de la unidad de neumología del hospital Roosevelt.
4. Estudio prospectivo efectuado en el hospital Roosevelt, entre los pacientes seleccionados, que consultaron a la unidad, entre los meses de febrero a mayo de 1978.

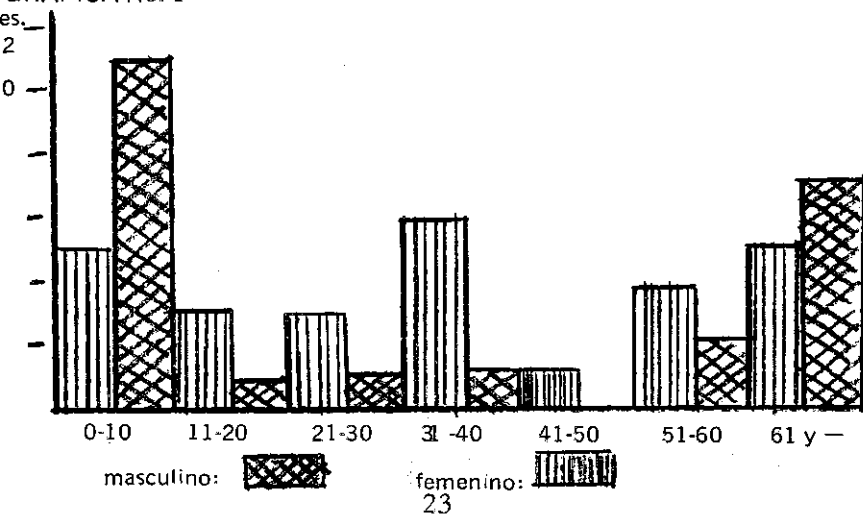
**PRESENTACION DE RESULTADOS
ESTUDIO DE LA ALFA₁ANTITRIPSINA
HOSPITAL ROOSEVELT 1978**

El presente estudio, fue hecho con 50 pacientes seleccionados, que constituyen el 80o/o del total de pacientes con enfermedad obstructiva crónica, que consultaron a la unidad de neumología, durante el primer semestre de este año, por lo tanto, epidemiológicamente son una muestra representativa, la cual fue hecha entre los pacientes de alto riesgo.

**CUADRO No. 1
AGRUPACION DE LOS PACIENTES POR EDAD**

SEXO	EDAD DE LOS PACIENTES EN AÑOS							Total
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 y más	
Masculino	11	1	1	1	—	2	7	23
Femenino	5	3	3	6	1	4	5	27
Total	16	4	4	7	1	6	12	50

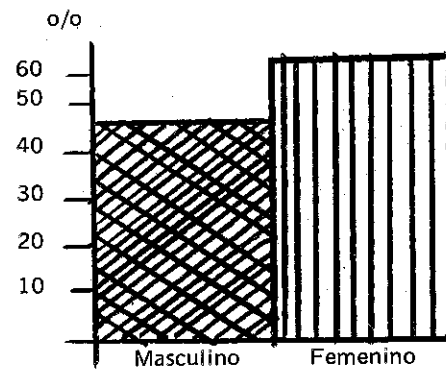
GRAFICA No. 1



CUADRO No. 2
DISTRIBUCION POR SEXO

SEXO	No.	o/o
MASCULINO	23	46
FEMENINO	27	54
TOTAL	50	100

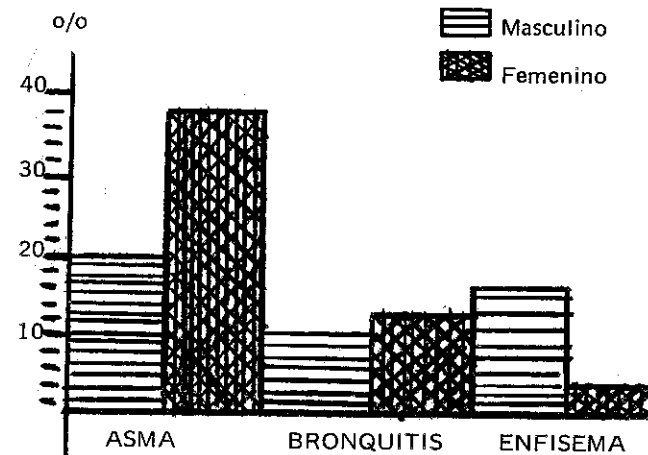
GRAFICA No. 2



CUADRO No. 3
AGRUPACION DE LOS PACIENTES
POR DIAGNOSTICO CLINICO

DIAGNOSTICO	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
ASMA	10	20	19	38	29	58
BRONQUITIS	5	10	6	12	11	22
ENFISEMA	8	16	2	4	10	20
TOTAL	23	46	27	54	50	100

GRAFICA No. 3



CUADRO No. 4
VALORES DE LA ALFA₁ ANTITRIPSINA
ENCONTRADOS EN RELACION A SEXO

SEXO	NORMAL	DEFICIENCIA		TOTAL
		intermedia	severa	
MASCULINO	18	5	--	23
FEMENINO	15	12	--	27
TOTAL	33	17		50

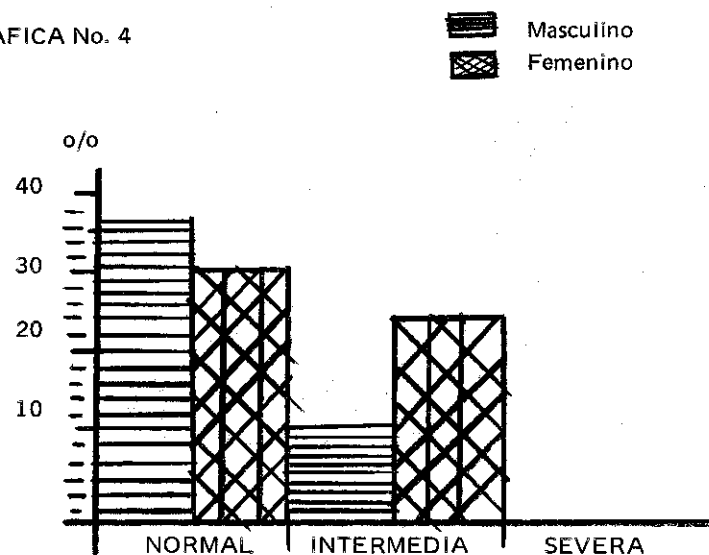
Valores:

Normal: de 200 a 400 mg x 100 ml.

Intermedia: de 60 a 199 mg x 100 ml.

Severa: menos de 60 mg x 100 ml.

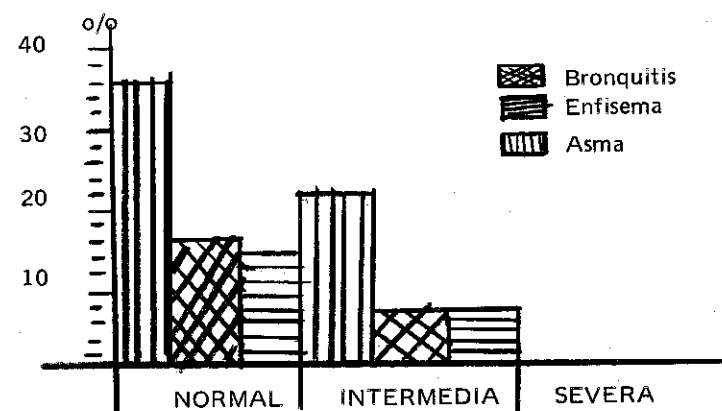
GRAFICA No. 4



CUADRO No. 5
VALORES DE LA ALFA₁ ENCONTRADOS
EN RELACION A DIAGNOSTICO CLINICO

DIAGNOSTICO	NORMAL	DEFICIENCIA		TOTAL
		intermedia	severa	
ASMA	18	11	--	29
BRONQUITIS	8	3	--	11
ENFISEMA	7	3	--	10
TOTAL	33	17		50

GRAFICA No. 5



CUADRO No. 6
CORRELACION ENTRE LOS VALORES DE ALFA₁ANTITRIP-
SINA DEFICIENTES, ENCONTRADOS Y LAS PRUEBAS ESPI-
ROMETRICAS.

DEFICIENCIA	AAT. severa	PRUEBAS ESPIROMETRICAS		
		CV.	VEF.	CRM.
81 mg/100 ml.		63 o/o	33 o/o	45 o/o
100 mg/100 ml.		80 o/o	66 o/o	81 o/o
115 mg/100 ml.		87 o/o	66 o/o	74 o/o
130 mg/100 ml.		---	---	---
130 mg/100 ml.		52 o/o	51 o/o	60 o/o
163 mg/100 ml.		70 o/o	70 o/o	80 o/o
163 mg/100 ml.		73 o/o	65 o/o	86 o/o
163 mg/100 ml.		90 o/o	60 o/o	51 o/o
163 mg/100 ml.		67 o/o	72 o/o	61 o/o
163 mg/100 ml.		90 o/o	77 o/o	77 o/o
165 mg/100 ml.		60 o/o	50 o/o	63 o/o
187 mg/100 ml.		90 o/o	70 o/o	58 o/o
190 mg/100 ml.		105 o/o	80 o/o	90 o/o
198 mg/100 ml.		---	---	---
198 mg/100 ml.		75 o/o	58 o/o	76 o/o
198 mg/100 ml.		76 o/o	64 o/o	58 o/o
198 mg/100 ml.		55 o/o	51 o/o	60 o/o

DISCUSION

Fue sorprendente encontrar los resultados de medición serológico de la Alfa₁antitripsina, en los cuales hubo 17 casos de deficiencia que representan el 34o/o de los pacientes seleccionados para el estudio.

Este porcentaje es elevado, si se toma en cuenta que los estudios que aquí se mencionan que se efectuaron en otros países, dan un resultado entre el 10o/o al 15o/o.

Ninguno de los pacientes seleccionados padece de un enfisema puro, como suele ser el caso típico, estudiado en esos informes, indudablemente por lo joven de nuestra población y porque prevalecen las infecciones más que las enfermedades degenerativas respiratorias, es por eso que no encontramos ninguno de esos "casos típicos".

De las anormalidades encontradas, ninguna corresponde a la categoría "severa"; todas las anormalidades encontradas corresponden a disminuciones del tipo moderado de la Alfa₁antitripsina en el suero. Solamente un caso se aproxima mucho al valor "severo" y esta paciente que es asmática rebelde de difícil tratamiento, parece haber transmitido su problema de deficiencia a la generación siguiente, pues cuatro de sus cinco hijos, tienen valores de Alfa₁antitripsina deficientes moderados y todos son igualmente sintomáticos (asmáticos).

Las pruebas espirométricas, son deficientes en los tres valores principales de nuestro estudio (Capacidad Vital, Volumen Espiratorio Forzado en un segundo y Capacidad Respiratoria Máxima) o por lo menos en dos de los tres valores, en los pacientes a los cuales se les efectuó la espirometría (15 adultos).

CONCLUSIONES

1. En 50 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, vistos en el hospital Roosevelt, se encontraron 17 con deficiencia moderada de la Alfa₁antitripsina sérica.
2. Ninguno de los pacientes tiene un enfisema pulmonar puro.
3. Solamente se encontró 2 niños deficientes, entre los pacientes estudiados, lo cual contrasta con reportes de la literatura extranjera.
4. Los diagnósticos clínicos de los pacientes con deficiencia de la Alfa₁antitripsina, fueron: 11 asmáticos, 3 con bronquitis crónica y 3 con enfisema pulmonar, asociado con otro de los dos problemas anteriores.
5. En el estudio se encontró deficiencia de la Alfa₁antitripsina sérica en 12 pacientes mujeres y en 5 pacientes hombres, lo que contrasta con la igualdad reportada en otras latitudes.
6. Las pruebas espirométricas de los pacientes con deficiencia de la Alfa₁antitripsina sérica, están anormales en diferente grado, directamente relacionadas con los valores de la Alfa₁antitripsina en suero.
7. De los 17 pacientes encontrados con deficiencia moderada, 10 son menores de 40 años y 7 mayores de 40 años.

RECOMENDACIONES

1. Este primer estudio señala la necesidad de buscar más prolijamente la deficiencia de la Alfa₁antitripsina en los pacientes con enfermedad obstructiva crónica, en Guatemala.
2. Es necesario hacer más estudios con grupos control (doblemente ciegos), para depurar la certeza estadística del estudio iniciado.
3. Un estudio, seleccionando casos de enfisema en nuestro ambiente, sería una contribución valiosa, para complementar este primer intento.
4. Es necesario buscar en edad temprana, el problema de deficiencia de la Alfa₁antitripsina; para tomar las precauciones necesarias, especialmente prohibir la inhalación de humo de tabaco.
5. Es necesario que los genetistas estén enterados de los casos que se comprueben en Guatemala, para aportar su consejo especializado.

REFERENCIAS

1. Cecil-Loeb, Besson y McDermott: Tratado de Medicina Interna, Editorial Interamericana, decimotercera edición 1973, tomo II.
2. Talamo Richard: Aspectos clínicos y básicos de la Alfa₁antitripsina; Pediatrics for the clinician. volumen 56 No. 1 julio 1975. pp 91-99.
3. Jack Lieberman: La deficiencia de la Alfa₁antitripsina; Medical clinics of North America. volumen 57 No. 3 mayo 1973. pp 691-706.
4. Talamo, Allen, Kahan y Austen: La deficiencia hereditaria de la Alfa₁antitripsina; New England journal of medicine. volumen 278. No. 17 febrero 1968. pp 345-352.
5. Talamo, Blennerhasset y Austen: El enfisema familiar y la deficiencia de la Alfa₁antitripsina; New England journal of medicine. volumen 275 No. 23 diciembre 1966. pp 1301-1304.
6. Talamo, Levison, Matthew, Herczs, Hyslor Jr y Bain: El enfisema pulmonar sintomático en la niñez, asociado con la deficiencia de una elastasa y de la Alfa₁antitripsina. Journal of pediatrics. volumen 79 No. 1 julio 1971. pp 20-26.
7. Kueppers y Bearn: Una posible conducta experimental a la asociación de la deficiencia de la Alfa₁antitripsina y el enfisema pulmonar; Proc. Soc. Exper. Biol. Medica. volumen 121 1966. pp 1207-1209.
8. Giesler, Buehler y Depp: Deficiencia de la Alfa₁antitripsina: Enfermedad pulmonar obstructiva severa y embarazo; Obstetrics and Gynecology. volumen 49 No. 1 enero 1977. pp 31-34.
9. Falk, Siskind y Smith: Enfermedad obstructiva crónica: Un sub-

grupo de pacientes identificados por concentraciones séricas de Alfa₁antitripsina e inmunoglobulinas; American review of respiratory disease, volumen 103 1971, pp 18-25.

10. Glasgow, Matthew, Herczs, Levison y Sass-korstak: La deficiencia de la Alfa₁antitripsina en asociación con ambas: Cirrosis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en dos familiares; American journal of medicine, volumen 54 febrero 1973, pp 181-194.
11. Crawford, Dawson y Stevenson: La deficiencia de la Alfa₁antitripsina asociada con los fenotipos PZ y MP; American journal of medicine, volumen 57 agosto 1974, pp 210-216.

Br. J. A. ...

Asesor
Dr. J. A. ...

Revisor
Dr. J. A. ...

Director de Fase III
Dr. J. A. ...

Secretario General
Dr. J. A. ...

Vo.Bo.

Decano
Dr. J. A. ...