

# DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA: PRUEBAS DIRIGIDAS Y TERAPIA DE REEMPLAZO CON ALFA-1-ANTITRIPSINA - METAANÁLISIS Y GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SOCIEDAD TORÁCICA CANADIENSE

**Autores:** Avik Ray, MD, MS; Julie M. Paik, MD, ScD, MPH; Deborah J. Wexler, MD, MSc; Sushama K. Sreedhara, MBBS, MSPH; Katsiaryna Bykov, PharmD, ScD; William B. Feldman, MD, DPhil, MPH; Elisabetta Patorno, MD, DrPH.

**Reseña de artículo elaborada por:** Joseph Sebastián Sánchez Prada. Residente I año Medicina Interna UNAB. Médico General UNAB.

**Revisado por:** Diana Jimena Cano Rosales - Md. Internista Neumóloga.

**Palabras claves:** Alpha-1-antitrypsin deficiency; chronic obstructive pulmonary disease; genetic testing; computed tomography scan lung

*Nota: Esta reseña fue elaborada con el apoyo de herramientas de inteligencia artificial, incluyendo ChatGPT (OpenAI) y Claude (Anthropic), bajo supervisión profesional, con fines académicos y educativos*

## INTRODUCCIÓN

El déficit de alfa-1-antitripsina (AATD) es una condición genética infradiagnosticada asociada a enfisema pulmonar y enfermedad hepática. El artículo publicado por la Canadian Thoracic Society en 2025 constituye una guía de práctica clínica basada en una revisión sistemática y metaanálisis, con el objetivo de definir recomendaciones sobre el cribado dirigido y la terapia de reemplazo con alfa-1-antitripsina. Esta guía busca proporcionar recomendaciones basadas en evidencia para mejorar la identificación de casos y el manejo terapéutico de esta condición.

## RESUMEN METODOLÓGICO

Esta guía fue desarrollada bajo metodología GRADE por un panel clínico, un paciente, con apoyo metodológico y documental especializado.

Se formularon dos preguntas PICO (Pacientes/población, Intervención, Comparación y Resultados):

- **PICO 1:** ¿En qué poblaciones está indicado realizar test dirigidos para identificar deficiencia de A1AT?

- **PICO 2:** ¿La terapia de reemplazo con alfa-1-antitripsina mejora o enlentece la tasa de declive de la función pulmonar, los resultados radiográficos y clínicos en pacientes con EPOC y deficiencia de A1AT documentada?

Para **PICO 1**, se identificaron inicialmente 1227 resúmenes, de los cuales 79 artículos de texto completo fueron seleccionados para revisión y análisis.

Para **PICO 2**, se identificaron 1391 resúmenes, resultando en 23 estudios (5 ensayos controlados aleatorizados y 18 estudios no aleatorizados) que cumplieron completamente los criterios.

## PRINCIPALES RESULTADOS

*PICO 1: ¿ En qué poblaciones está indicado realizar test dirigidos para identificar deficiencia de A1AT?*

**Tabla 1. Estratificación por Sospecha Clínica**

SOSPECHA MODERADA	SOSPECHA ALTA
EPOC de inicio temprano (<40 años)	EPOC con baja exposición tabáquica (<10 paquetes-año)
Bronquiectasias inexplicadas	Enfisema panlobulillar
Asma tardío con obstrucción persistente	Historia familiar de EPOC/deficiencia
Cirrosis hepática	A1AT
Vasculitis GPA o paniculitis	Ictericia perinatal

## ALGORITMO DE PRUEBAS

- **Sospecha alta:** Secuenciación directa del gen SERPINA1 + niveles séricos A1AT

- **Sospecha moderada:** Niveles séricos A1AT inicial - si <23  $\mu\text{mol/L}$  (<1.2 g/L), proceder a secuenciación genética

- **PICO 2:** ¿La terapia de reemplazo con alfa-1-antitripsina mejora o enlentece la tasa de declive de la función pulmonar, los resultados radiográficos y clínicos en pacientes con EPOC y deficiencia de A1AT documentada?

Se plantea una recomendación de manera condicional para ofrecer terapia de aumento con alfa-1-antitripsina para preservar la densidad pulmonar evaluada por tomografía computarizada (evidencia de alta calidad) y reducir la mortalidad (evidencia de muy baja calidad) en pacientes con EPOC que cumplan con TODOS los siguientes criterios:

- Nunca fumadores o exfumadores
- VEF1 < 80% del valor predicho
- Enfisema documentado
- Genotipos SERPINA1 asociados con deficiencia de alfa-1-antitripsina (PiZZ)
- Niveles funcionales de AAT severamente reducidos (<11  $\mu\text{mol/L}$  o <0.57 g/L)
- Están recibiendo tratamiento óptimo, tanto farmacológico como no farmacológico, para la EPOC



### CONCLUSIÓN:

Esta guía proporciona unas recomendaciones para el manejo clínico de pacientes con EPOC asociada a deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfatizando el enfoque dirigido en las pruebas diagnósticas y la indicación específica para el uso terapia de reemplazo con alfa-1-antitripsina

### REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Canadian Thoracic Society. Alpha-1-antitrypsin deficiency: targeted testing and augmentation therapy - a Canadian Thoracic Society meta-analysis and clinical practice guideline. Can J Respir Crit Care Sleep Med. 2025. doi: 10.1080/24745332.2024.2340672.

## Nuestras sedes y ubicación



### BUCARAMANGA

SEDE CABECERA: CALLE 53 # 31 - 30

SEDE ADMINISTRATIVA: CRA 31 # 52B - 30

SEDE EL PRADO: CALLE 38 # 35 - 21

### FLORIDABLANCA

SEDE FOSCAL INTERNACIONAL: CALLE 157 # 30 - 94

CONSULTORIOS: 401 - 512 - 513 - 602 - 703 - 812 - 813

### BARRANCABERMEJA

SEDE BARRIO COLOMBIA / EDIFICIO CRUZ ROJA

CALLE 48 # 22 - 141

PISO: 5

### SAN GIL

CENTRO COMERCIAL SAN GIL PLAZA

PISO: 4 / OFICINA: 107

### MÁLAGA

CALLE 11 #8 - 14 - PISO 2

CONSULTORIO 1 - 2





# ENSAYO CLÍNICO FASE 3 DEL INHIBIDOR DE DPP-1 BRENSOCATIB EN PACIENTES CON BRONQUIECTASIAS

**Autores:** Chalmers JD, Burgel P-R, Daley CL, Waterer GW, Crichton ML, Welte T, et al.

**Reseña de artículo elaborada por:** Benjamin Fernando Carvajal Ortega, Residente Medicina interna UNAB ; Joseph Sebastian Sanchez Prada, Residente Medicina interna UNAB.

**Revisado por:** Diana Jimena Cano Rosales - Md. Internista Neumóloga.

*Nota: Esta reseña fue elaborada con el apoyo de herramientas de inteligencia artificial, incluyendo ChatGPT (OpenAI) y Claude (Anthropic), bajo supervisión profesional, con fines académicos y educativos*

## INTRODUCCIÓN:

En las bronquiectasias, la inflamación neutrofílica se asocia con un mayor riesgo de exacerbaciones y con la progresión de la enfermedad. Brensocatib, un inhibidor oral y reversible de la dipeptidil peptidasa 1 (DPP-1), actúa sobre las proteasas de serina de los neutrófilos, mediadores clave de este tipo de inflamación.

## METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

El ensayo ASPEN fue un estudio internacional, fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de brensocatib en pacientes adultos y adolescentes con bronquiectasias. Se incluyeron datos de 390 sitios de ensayo en 35 países.

Los pacientes elegibles tenían historia clínica consistente con bronquiectasias confirmada por tomografía computarizada del tórax. Los adultos elegibles (18-85 años) debían tener al menos dos exacerbaciones que requirieron tratamiento antibiótico en los 12 meses previos al tamizaje, mientras que los

adolescentes elegibles (12-17 años) necesitaban al menos una exacerbación en el mismo período.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para adultos y 2:2:1 para adolescentes para recibir brensocatib oral una vez al día (10 mg o 25 mg) o placebo durante 52 semanas. La aleatorización se estratificó según región geográfica, muestra de esputo positiva para *Pseudomonas aeruginosa* en el tamizaje, y número de exacerbaciones en los 12 meses previos.

El desenlace primario fue la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares durante el período de 52 semanas. Los desenlaces secundarios, incluyeron: tiempo hasta la primera exacerbación, porcentaje de pacientes que permanecieron libres de exacerbaciones en la semana 52, cambio en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF<sub>1</sub>), cambio en la calidad de vida.

## PRINCIPALES RESULTADOS

Un total de 1,721 pacientes (1,680 adultos y 41 adolescentes) fueron aleatorizados y recibieron brensocatib o placebo. Las características demográficas y clínicas basales fueron similares entre los grupos, con pacientes predominantemente femeninos (64.3%) y blancos (73.6%). Aproximadamente un tercio de los pacientes tenían muestras de esputo positivas para *P. aeruginosa* en el tamizaje.

• **Descenlace Primario:** La tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue:

- **Brensocatib 10 mg:** 1.02 (IC 95%: 0.91-1.13)
- **Brensocatib 25 mg:** 1.04 (IC 95%: 0.93-1.16)
- **Placebo:** 1.29 (IC 95%: 1.16-1.43)

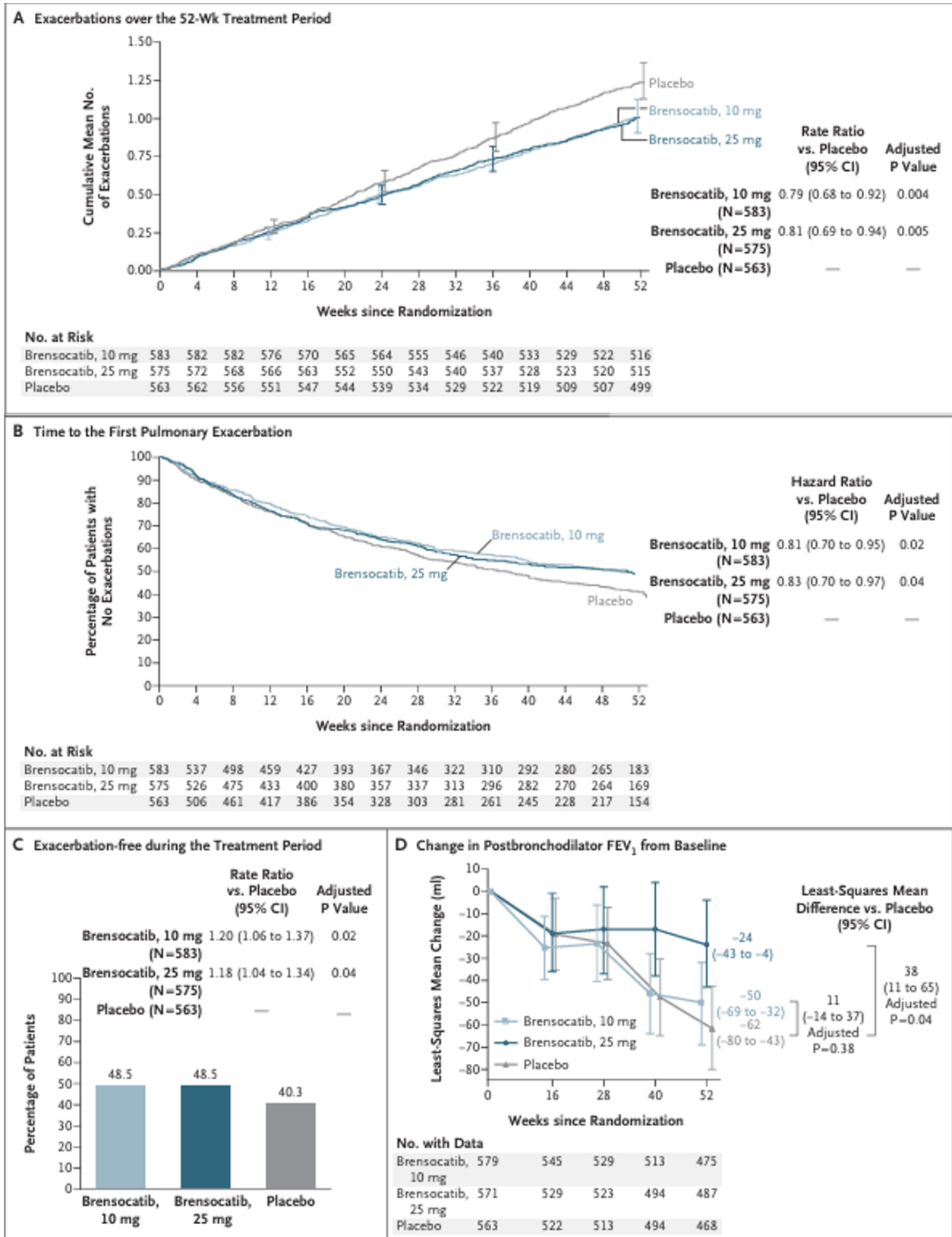
Las razones de tasas comparadas con placebo fueron 0.79 (IC 95%: 0.68-0.92; P ajustado = 0.004) para la dosis de 10 mg y 0.81 (IC 95%: 0.69-0.94; P ajustado = 0.005) para la dosis de 25 mg, representando reducciones del 21% y 19% respectivamente.

• **Descenlaces Secundarios:** Tiempo hasta la primera exacerbación: Los pacientes que recibieron brensocatib tardaron más tiempo en presentar su primera exacerbación comparado con placebo. Específicamente, hubo una reducción del 19% en el riesgo de presentar la primera exacerbación con la dosis de 10 mg y del 17% con la dosis de 25 mg.

- **Pacientes libres de exacerbaciones:** Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con brensocatib (48.5%) no presentaron ninguna exacerbación durante el año de tratamiento
- **Cambio en VEF<sub>1</sub> a la semana 52:** Declinación de 50 ml con 10 mg, 24 ml con 25 mg, y 62 ml con placebo.



**Tabla 2**





## SEGURIDAD

La incidencia de eventos adversos fue similar entre los grupos, excepto por una mayor incidencia de hiperqueratosis con brensocatib (1.4% con 10 mg, 3.0% con 25 mg versus 0.7% con placebo). Los eventos adversos más comunes fueron COVID-19, nasofaringitis, tos y cefalea. No se observó aumento en la incidencia de infecciones bacterianas.

## CONCLUSIÓN

Entre pacientes con bronquiectasias, el tratamiento una vez al día con brensocatib (10 mg o 25 mg) condujo a una menor tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares que el placebo. Además, la declinación del VEF<sub>1</sub> fue menor con la dosis de 25 mg de brensocatib que con placebo. Estos resultados demuestran que inhibir la DPP-1 con brensocatib, dirigiéndose así a la inflamación neutrofílica, resulta en mejoras significativas en los desenlaces de pacientes con bronquiectasias.

**¡SÍGUENOS EN NUESTRAS  
REDES SOCIALES!**

 @neumologico

 [www.ino.com.co](http://www.ino.com.co)

  Instituto Neumologico del Oriente

**PBX: 607 + 6972473**