

TRYPSONE® PARA EL TRATAMIENTO DEL ENFISEMA PULMONAR POR DÉFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA: SEGURIDAD, EFECTIVIDAD, COSTE-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de la Salud y de la Dirección Médica del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Fecha del informe: 30 de junio de 2009

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Investigadoras: Lidia García Pérez, Renata Linertová

Resumen:

Tecnología evaluada: Administración intravenosa de alfa-1-antitripsina procedente de plasma humano en los pacientes con enfisema pulmonar por déficit de alfa-1-antitripsina (también llamado tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina). Nombre comercial: Trypsone®.

Indicación: Trypsone® está indicado en el tratamiento de sustitución crónico en pacientes con déficit congénito de alfa-1-antitripsina (fenotipos: Pi ZZ, PiZ (null), Pi (null) (null), PiS Z) con enfisema panacinar clínicamente demostrable.

Efectividad clínica y seguridad: Un ensayo clínico demostró un efecto positivo únicamente sobre la densidad pulmonar a favor del tratamiento con AAT. Otros dos estudios de cohortes observaron que el tratamiento con AAT frena significativamente la caída del nivel de FEV₁ en pacientes con determinados niveles de FEV₁ inicial. El tratamiento con AAT tiene pocos efectos adversos.

Coste e impacto presupuestario: El coste anual es de alrededor de 1000 €/kg de peso corporal.

Recomendación: Financiar el tratamiento con alfa-1-antitripsina en pacientes adultos, no fumadores, con fenotipo PiZZ y con FEV₁ entre 30 y 65%.

INTRODUCCIÓN

El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) es una enfermedad congénita que predispone al desarrollo de enfermedades a lo largo de la vida, el enfisema pulmonar y diversos tipos de hepatopatías, principalmente. La administración intravenosa de alfa-1-antitripsina (AAT) procedente de plasma humano constituye el tratamiento sustitutivo del enfisema pulmonar debido al DAAT. En España están autorizados dos preparados: Prolastina® (autorizado desde 1992) y Trypsone® (autorizado desde 2003). En Canarias el tratamiento se ofrece actualmente en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria y en el Hospital Universitario de Canarias. Existe un registro de pacientes en España desde 1993 y que es miembro del registro internacional Alpha One International Registry (AIR) desde 1999 (Lara 2007).

Cuadro 1. Descripción de la tecnología

Nombre comercial: Trypsone® 0,5 g o 1 g polvo y disolvente para solución para perfusión.

Indicación: Trypsone® está indicado en el tratamiento de sustitución crónica en pacientes con déficit congénito de alfa-1-antitripsina (fenotipos: Pi ZZ, PiZ (null), Pi (null) (null), PiS Z) con enfisema panacinar clínicamente demostrable.

Laboratorio: Instituto Grifols, S.A., España

Fecha de autorización en España: 30-6-2003

Composición: La actividad específica de Trypsone® es $\geq 0,5$ mg de alfa-1-antitripsina activa/mg de proteína.

Presentación: El producto contiene 0,02 g/ml (0,5 g/25 ml o 1 g/50 ml) de alfa-1-antitripsina, cuando se reconstituye con 25 ml o 50 ml, respectivamente, de agua para inyectables.

Administración y dosis: En el adulto, la dosis recomendada de Trypsone® es de 60 mg/kg de peso corporal administrado mediante perfusión intravenosa una vez por semana.

OBJETIVOS DEL INFORME

1. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, la efectividad clínica y la coste-efectividad de alfa-1-antitripsina para el tratamiento de enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina.
2. Estimar el coste del tratamiento por persona y año y su impacto presupuestario sobre el Servicio Canario de la Salud.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática rápida de la literatura y de otra documentación relevante.

Se buscó información relevante para documentar el informe en diversas fuentes como las páginas web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en las siguientes bases de datos electrónicas y meta-buscadores: MEDLINE, MEDLILNE in progress, EMBASE, CENTRAL, NHS CRD y ClinicalTrial.gov sin restricción de fechas ni idiomas. La búsqueda consistió en la combinación de los términos “alpha 1-Antitrypsin”, “alpha 1-Antitrypsin Deficiency” y “Pulmonary Emphysema”. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio y los criterios de calidad del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos.

Criterios de inclusión: pacientes con enfisema pulmonar por déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) tratados con alfa-1-antitripsina (AAT) en el contexto de un estudio experimental, longitudinal y comparativo en el que se evalúe la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento. En el caso de no encontrarse estudios experimentales, se incluirían estudios observacionales de amplia muestra. También se buscaron revisiones sistemáticas y estudios de coste-efectividad.

Estimación del coste y análisis del impacto presupuestario

Se realizó una estimación bruta del coste directo del tratamiento sustitutivo con AAT por paciente y año. La cantidad de recursos consumidos (dosis) del tratamiento farmacológico se ha estimado a partir de la ficha técnica del laboratorio. Los datos de costes unitarios (PVL) fueron facilitados por varios Servicios de Farmacia de hospitales canarios. Los costes se expresan en euros de 2009.

Posteriormente se realizó un análisis del impacto presupuestario que supondría para el Servicio Canario de la Salud la indicación del tratamiento sustitutivo con AAT para los pacientes con enfisema por DAAT, mediante la comparación de varios escenarios. Para ello se solicitó datos de prevalencia al CMBD de Canarias. Estos datos son aproximados ya que el CMBD solo recoge información de ingresos en hospitales públicos y no fue diseñado para estimación de prevalencias de enfermedad.

RESULTADOS

A partir de la búsqueda se localizaron 57 referencias. Ninguna de ellas se correspondía con revisiones sistemáticas; sí se localizaron varias revisiones narrativas (Abboud 2005, Stoller 2004, por ejemplo). Nuestra revisión no ha permitido identificar otros estudios aparte de los ya incluidos en esas revisiones. Finalmente, se han incluido en la revisión un ensayo clínico aleatorizado (Dirksen 1999), 3 estudios observacionales sobre la efectividad del tratamiento con AAT (Seersholm 1997, Wencker 2001, Registro NHLBI 1998), 2 estudios observacionales sobre la seguridad (Wencker 1998, Stoller 2003) y 2 evaluaciones económicas (Alkins 2000, Gildea 2003).

Efectividad clínica

El ensayo clínico de Dirksen et al. (Dirksen 1999) comparó el tratamiento con AAT humana con placebo. Las características fundamentales del estudio se recogen en la tabla 1.

El estudio incluyó 56 pacientes (26 daneses y 30 holandeses) con DAAT de fenotipo Pi ZZ y con enfisema moderado o grave (FEV_1 entre 30% y 80%; FEV_1 = volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada). Todos los sujetos eran ex fumadores que habían dejado de fumar al menos 6 meses antes de entrar en el ensayo. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir cada 4 semanas una infusión de 250 mg por kg de peso corporal de AAT (grupo de intervención (GI)) o una infusión de placebo (650 mg/kg de albúmina) (grupo control (GC)). Todos los sujetos fueron tratados durante al menos 3 años.

La medida principal fue la función pulmonar medida a través del FEV_1 dos veces al día por el paciente en su domicilio con un espirómetro y cada 3 meses en un laboratorio. Cada 3 meses también se midieron otros índices de función pulmonar, como capacidad vital forzada (FVC), capacidad vital (VC), capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DL_{CO}) y la constante de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (KL_{CO}). El enfisema se cuantificó, además, a través de la densidad pulmonar medida anualmente mediante tomografía computarizada (TC). Según los autores, realizaron un modelo de regresión de efectos aleatorios para cada una de las variables de función pulmonar, siendo variables explicativas el tiempo, la nacionalidad y el grupo de tratamiento. El estudio no evaluó la calidad de vida relacionada con la salud.

Tabla 1. Características del ensayo clínico de Dirksen et al 1999

Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (2 centros)
Intervenciones	GI: infusión de 250 mg/kg de alfa-1-antitripsina cada 4 semanas GC: infusión de 650 mg/kg de albúmina (placebo) cada 4 semanas
Pacientes	Nº total de pacientes: N=56 Subgrupo danés (N=26): 14 hombres, 12 mujeres GI: N=13, GC: N=13 Edad media (DE): 50,4 años (DE 1,62) Subgrupo holandés (N=30): 20 hombres, 10 mujeres GI: N=15, GC: N=15 Edad media (DE): 45,1 años (DE 1,17) No se indican datos separados por GI y GC ni se analizan estadísticamente las diferencias entre grupos.
Medidas de resultados	FEV_1 : volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada - $FEV_1(a)$ - recogido por el paciente en casa con un espirómetro cada mañana y cada noche - $FEV_1(b)$ - recogido en laboratorio cada 3 meses FVC: capacidad vital forzada VC: capacidad vital DL_{CO} : capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono KL_{CO} : constante de difusión pulmonar para el monóxido de carbono TC: densidad pulmonar medida por tomografía computarizada

Los autores no informaron de las características basales de los pacientes por grupo de tratamiento, salvo las medidas de capacidad pulmonar. En ningún caso informaron de la significación estadística de las posibles diferencias basales entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo.

Los resultados principales del estudio se recogen en la tabla 2. Los resultados para las variables seleccionadas se expresaron como cambio promedio anual desde el momento del reclutamiento del paciente. Los autores no encontraron diferencias significativas entre grupos en la evolución de las medidas de función pulmonar, salvo en la densidad pulmonar medida por TC: los pacientes que recibieron AAT presentaron una pérdida anual de de 1,50 g/l de tejido pulmonar frente a la pérdida de 2,57 g/l que fue observada en los pacientes que recibieron placebo (p=0,07). No está claro si estos resultados proceden del modelo de regresión de efectos aleatorios que los autores describían en el apartado de métodos.

Los autores concluyen que el tratamiento sustitutivo con AAT no demostró efecto significativo sobre la función pulmonar; únicamente la tomografía computarizada reveló un efecto sobre la densidad pulmonar a favor del tratamiento, aunque sin la capacidad de parar la progresión del enfisema.

Tabla 2. Resultados del ensayo clínico de Dirksen et al 1999

Medida	Cambio anual		Efecto del tratamiento*	
	Con placebo**	Con tratamiento**	Tratamiento - placebo**	P-valor
FEV ₁ (a) (ml)	-25,2 ± 22,0	-26,5 ± 15,1	-1,3 ± 26,7	0,96
FEV ₁ (b) (ml)	-59,1 ± 11,9	-78,9 ± 12,0	-19,8 ± 16,9	0,25
FVC (ml)	-8,1 ± 27,0	-33,1 ± 27,1	-24,9 ± 38,3	0,52
VC (ml)	-49,9 ± 23,2	-77,4 ± 23,3	-27,5 ± 32,9	0,41
DL _{co} (mmol/min/kPa)	-0,16 ± 0,04	-0,19 ± 0,04	-0,03 ± 0,06	0,60
KL _{co} (mmol/min/kPa/l)	-0,0162 ± 0,004	-0,0168 ± 0,004	-0,0006 ± 0,01	0,92
TC de pulmón entero (g/l)	-2,57 ± 0,41	-1,50 ± 0,41	1,07 ± 0,58	0,07
TC, corte 5 cm debajo de la carina (g/l)	-2,74 ± 0,46	-1,90 ± 0,47	0,83 ± 0,66	0,21

*Efecto del tratamiento = cambio anual con tratamiento - cambio anual con placebo.

**Media ± DE

El estudio de Dirksen et al (1999) es de baja calidad (véase tabla 3): existen dudas sobre la corrección del método de aleatorización, no se indica si hubo ocultación en el momento de la aleatorización y tampoco se describe cómo se mantuvo el cegamiento de médicos y pacientes. Sin embargo, la principal limitación del ensayo es la falta de descripción de los datos basales de los grupos en comparación, además no estar claro el análisis estadístico realizado para concluir sobre la efectividad del tratamiento (o existencia de diferencias entre grupos).

Tabla 3. Evaluación de la calidad del ensayo clínico de Dirksen et al 1999

1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	A
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	B
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	NI

4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	B No se describe
5.	¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio?	NI No se hizo comparación entre GI y GC
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	NI
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	B
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A 96,5% (56 de 58)
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	NI
10.	Si el estudio es multicéntrico, ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	B
A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente NI: No se informa; NA: No aplicable.		

Otros estudios

Se identificaron 2 estudios observacionales comparativos (Seersholm 1997 y Registro NHLBI 1998). Seersholm et al encontraron una disminución significativa en el descenso anual del FEV₁ en pacientes con FEV₁ previa al tratamiento de entre el 30 y el 65% (61,8 vs 82,8; p=0,04). Sin embargo, hay que tener en cuenta los defectos metodológicos del estudio, como la desigualdad inicial de las cohortes comparadas (sexo y FEV₁ inicial) o las diferentes formas de recogida de datos.

El análisis de los datos del registro NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute Registry for Individuals with Severe Deficiency of Alpha1-Antitrypsin) en EE.UU. sobre 1048 pacientes seguidos durante 3,5-7 años, el tratamiento era efectivo en todos los pacientes con FEV₁ de entre 20 y 80%. Siendo significativa la disminución en la caída de FEV₁ en los pacientes con FEV₁ de entre el 35 y el 49% (p=0,03). Este estudio también mostró una reducción significativa en la mortalidad en los pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo de forma continuada o intermitente comparados con los que no recibían tratamiento (RR=0,64 (IC 95%: 0,43-0,94); p=0,02) (Registro NHLBI 1998). También este estudio tiene algunos defectos metodológicos, como las diferencias significativas entre los grupos en sus datos basales.

Los estudios observacionales, por tanto, parecen concluir que el tratamiento con AAT frena significativamente la caída del nivel de FEV₁. Estos estudios han sido valorados como de calidad metodológica media ya que los autores hicieron esfuerzos por controlar los posibles factores de confusión. No obstante, estos resultados deben interpretarse con suma cautela ya que pueden estar sesgados debido al diseño no controlado de los estudios.

Seguridad

Dirksen et al no encontraron eventos adversos en ninguno de los grupos analizados en su ensayo clínico. Wencker et al (1998) y Stoller et al (2003) también observaron en sus estudios que la infusión de AAT humana por vía intravenosa para el tratamiento crónico del enfisema por DAAT fue muy seguro. El estudio de Stoller (2003) analizó datos sobre efectos adversos del tratamiento con AAT de 747 pacientes del registro NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute Registry for Individuals with Severe Deficiency of Alpha1-Antitrypsin). La frecuencia de efectos adversos fue de 0,02 por

paciente y mes. De estos efectos adversos, sólo un 9% se consideró grave y sólo un 1,7% requirió atención en urgencias o ingreso hospitalario. El 83% de los pacientes no presentó ningún efecto adverso. Los más frecuentes fueron cefalea (47%), vértigo (17%), náuseas (9%) y disnea (9%).

Estudios en marcha

De acuerdo con la base de datos clinicaltrial.gov (consultada en febrero de 2009) existen dos estudios, uno de ellos ensayo clínico, que se encuentran en la actualidad en fase de reclutamiento de pacientes en los que se pretende evaluar la efectividad y seguridad de Zemaira®, una nueva marca comercial de AAT no disponible en España.

Algunos autores destacan la dificultad logística de realizar ensayos clínicos con AAT (Registro NHLBI 1998), otros autores sin embargo, señalan la conveniencia de que se realicen a la vez que estiman su viabilidad (Schluchter 2000).

Coste del tratamiento y estimación del impacto presupuestario

Se han localizado 2 evaluaciones económicas de AAT como tratamiento sustitutivo en pacientes con DAAT. El estudio de Alkins et al (Alkins 2000) se basa en los resultados un estudio observacional descrito anteriormente en este informe (Registro NHLBI 1998); establece el coste incremental del tratamiento con Prolastina en 13.971 \$/año ganado (\$ EE.UU. 1998) para un paciente de 70 kg y FEV₁ <50%, en el horizonte temporal de 5 años. Los autores concluyen que el tratamiento sustitutivo es coste-efectivo.

Gildea et al (Gildea 2003) desarrollaron un modelo Markov para evaluar la relación coste-efectividad del tratamiento sustitutivo con Prolastina en una cohorte hipotética de pacientes de 46 años y con 49% de FEV₁ a lo largo de su vida. En el caso de que el tratamiento se retire cuando el FEV₁ del paciente cae debajo del 35%, la ratio coste-efectividad incremental sería de 207.841 \$/AVAC y en el caso de que el tratamiento dure toda la vida del paciente, la ratio sería de 312.511 \$/AVAC (\$ EE.UU. 2001). Los autores concluyen que el tratamiento sustitutivo no es coste-efectivo en comparación con otras intervenciones.

La enorme diferencia de los dos estudios se debe a que Gildea et al consideran el horizonte temporal de toda la vida del paciente, ajustan los años de vida ganados por calidad, la cual disminuye significativamente con el desarrollo de la enfermedad, e incluyen en el cálculo el trasplante de pulmón para los pacientes con FEV₁ por debajo de 15%. Por otro lado, Alkins et al realizan el cálculo para el horizonte temporal de 5 años e incluyen sólo costes directos sanitarios del tratamiento. La calidad de vida de los pacientes no está reflejada en el análisis.

Los resultados de todos estos estudios no son inmediata ni fácilmente generalizables a nuestro contexto debido principalmente a que han sido realizados en países con estructuras de costes y sistemas sanitarios distintos.

Se realizó una estimación bruta del coste del tratamiento con Trypsone® en Canarias. El coste unitario de cada vial de Trypsone® es de 323,90 € para el vial de 1 g x 50 ml y 161,95 € para el vial de 0,5 g x 25 ml (precios facilitados por dos hospitales). Considerando una dosis semanal de 60 mg/kg, el coste anual sería de 1011 € por kg de peso corporal. Estas estimaciones sólo incluyen el coste directo del medicamento; no incluyen coste de la administración, visitas a médicos, estancias,

otras medicaciones, etc. La tabla 4 muestra las estimaciones de coste anual por persona para distintos pesos.

Tabla 4. Estimación del coste anual por persona de Trypsone®

Peso corporal (kg)	60 mg//kg cada semana (€ 2008)
50	50.550
60	60.660
70	70.770
80	80.880

Se ha estimado el número de pacientes con DAAT en Canarias a partir del CMBD en 9 personas (datos de 2007). No obstante, no es posible conocer a partir del CMBD si presentan enfisema pulmonar ni si cumplen con otros criterios de indicación del tratamiento con DAAT (véase criterios de la SEPAR más adelante). A partir de los datos recopilados de varios expertos consultados en Canarias esta puede ser una cifra aproximada del número de pacientes en tratamiento con Trypsone® en Canarias.

La tabla 5 muestra diversos escenarios de impacto presupuestario para el Servicio Canario de la Salud para distintas prevalencias de la enfermedad.

Tabla 5. Análisis del impacto presupuestario anual en el Servicio Canario de la Salud de la introducción de Trypsone® (euros 2008)

Nº de personas	Vial 60 mg/kg cada semana			
	50 kg de peso	60 kg de peso	70 kg de peso	80 kg de peso
1	50.550	60.660	70.770	80.880
5	252.750	303.300	353.850	404.400
10	505.500	606.600	707.700	808.800

OTRAS INFORMACIONES RELEVANTES

Criterios de indicación de AAT

Según la SEPAR (Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica) los criterios para iniciar el tratamiento sustitutivo con AAT son (Vidal et al 2006):

1. Mayores de 18 años.
2. Déficit de AAT demostrado por concentraciones séricas inferiores al 35% de la normalidad.
3. Fenotipo deficiente Pi ZZ o variantes raras deficitarias.
4. No fumadores al menos durante los últimos 6 meses.
5. Enfisema pulmonar demostrado por clínica y $FEV_1/FVC < 70\%$ y $FEV_1 < 80\%$.
6. En casos no índice, demostrar una pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año en los casos con FEV_1 del 70-80%.
7. Descartar el déficit de IgA.
8. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día.

Se deben cumplir todos los criterios.

CONCLUSIONES

1. El único ensayo clínico del tratamiento sustitutivo con AAT no demostró efecto significativo sobre la función pulmonar (FEV₁); únicamente la tomografía computarizada reveló un efecto sobre la densidad pulmonar a favor del tratamiento, aunque sin la capacidad de parar la progresión del enfisema. Este estudio es de baja calidad metodológica.
2. Otros dos estudios de cohortes, análisis de registros de pacientes, observaron que el tratamiento con AAT frena significativamente la caída del nivel de FEV₁ en pacientes con FEV₁ inicial entre 30 y 65% (Seersholm 1997) o entre 35 y 49% (Registro NHLBI 1998). Estos estudios son de calidad metodológica media.
3. El tratamiento con AAT ha demostrado ser un tratamiento muy seguro (efectos adversos escasos y no graves).
4. El coste del tratamiento se estima en algo más de 1000 € por kg de peso corporal (considerando una dosis semanal de 60 mg/kg).

RECOMENDACIONES

Dado que:

- El único ensayo clínico del tratamiento sustitutivo con AAT es de baja calidad y sólo demostró un efecto significativo del tratamiento sobre la densidad pulmonar a partir de la tomografía computarizada,
- Que existen estudios observacionales, con ciertas limitaciones metodológicas, que concluyen que el tratamiento tiene un efecto beneficioso sobre FEV₁ en determinado grupo de pacientes,
- Que el tratamiento con AAT está disponible en varios países desde 1989 y en España desde 1992, y que actualmente existen pacientes en tratamiento con AAT en varios centros hospitalarios de Canarias,

Se recomienda:

Financiar el tratamiento únicamente en los pacientes que cumplen con los siguientes criterios:

- Tener más de 18 años.
- Tener el fenotipo Pi ZZ.
- Tener el FEV₁ entre 30 y 65%.
- Ser exfumador o no fumador.

Las conclusiones de la evidencia científica van en línea con los criterios marcados por la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica.

También se recomienda incluir a todos los pacientes en el registro nacional y solicitar su explotación estadística.

REVISORES EXTERNOS

- Dr. Pedro Cabrera Navarro. Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Dr. José Julián Batista Martín. Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

AGRADECIMIENTOS

- A la Dirección General de Programas Asistenciales por facilitar datos del CMBD de Canarias y a los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

REFERENCIAS

- Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DCS, Ulrik CS et al. A randomized clinical trial of alpha1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5):1468-72.
- Lara B, de la RC, Vila S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *International Journal of Copd* 2[3], 393-398. 2007.
- Seersholm N. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. Eur Respir J.* 1997;10(10): 2260-3.
- Schluchter 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. *The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 161[3 Pt 1], 796-801. 2000.
- [Registro NHLBI]: The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alfa-1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:49-59.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-atitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(12):645-59.
- Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. *Eur Respir J.* 1998;11:428-33.

Páginas web consultadas:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es>

Seguridad, efectividad, coste-efectividad e impacto del trypsone

- Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: <http://www.portalfarma.com>
- European Medicines Agency: <http://www.emea.europa.eu>
- Alpha One International Registry: <http://www.aatregistry.org/>