

THE LANCET

Volume 386 · Number 9996 · Pages 829-930 · August 29-September 4, 2015

www.thelancet.com

Cabecera de The Lancet, 29 de agosto a 4 de septiembre de 2015, en el que aparece el artículo citado en la editorial.

:: Editorial

RAPID: PRIMER ENSAYO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y PLACEBO-CONTROLADO QUE DEMUESTRA LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN EL ENFISEMA PULMONAR POR DÉFICIT DE AAT.

El ensayo clínico RAPID (siglas de *Randomized, Placebo-controlled Trial of Augmentation Therapy in Alpha-1 Proteinase Inhibitor Deficiency*) fue registrado por CLS Behring en 2006 con la clave USA ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00261833, y sus resultados publicados hace un par de meses en The Lancet, una de las revistas con mayor factor de impacto de la literatura médica (45,2).

El estudio se realizó en 28 centros de los Estados Unidos, Canadá, Australia, Europa, y Rusia, siendo diseñado como un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 180 pacientes (la mayoría Pi*ZZ y unos pocos con genotipos raros o nulos con niveles séricos de AAT <11 micromoles). Todos presentaban enfisema demostrado por tomografía computarizada (TC) y su FEV1 estaba entre 35 y 70%. El objetivo principal fue medir la tasa anual de pérdida de densidad pulmonar mediante TC a capacidad pulmonar total (la medida más sensible para valorar el enfisema). Los pacientes fueron reclutados entre 2006 y 2010. Se les midió la densidad pulmonar al inicio del estudio, a los tres meses, y al cabo de uno y dos años. Los objetivos secundarios fueron exacerbaciones (tasa anual, gravedad y tiempo hasta la siguiente agudización), FEV1, DLCO/KCO, test de ejercicio incremental, calidad de vida (St George's Respiratory Questionnaire), mortalidad y efectos adversos.

En una primera fase de 2 años intervinieron 153 Pi*ZZ, de los cuales 84 recibieron infusiones de AAT (60mg /K / semana) vs 69 que fueron tratados con placebo. En esta primera fase, se encontró que los tratados con AAT re-

dujeron significativamente la pérdida de densidad pulmonar en comparación con los no tratados ($p=0,017$).

En una segunda fase (extensión del estudio anterior), a partir de los 24 meses el grupo no tratado inicialmente fue también tratado con el fármaco, presentando una significativa menor pérdida de densidad pulmonar (similar a la de los tratados) que en los 2 años previos, aunque la densidad perdida no fue recuperada.

Las variables secundarias y los eventos adversos no fueron significativamente diferentes entre los grupos, aunque se consideró que el estudio no fue apropiado para evaluar correctamente estas variables.

La conclusión de los autores es que la terapia sustitutiva con AAT reduce significativamente la pérdida de tejido pulmonar, y este hecho debe impulsar la aplicación de esta terapia cuando, con criterios médicos, se considere indicada.

Este estudio es muy importante para reafirmar la evidencia previa disponible y avala la experiencia clínica de los que hemos utilizado el tratamiento sustitutivo desde hace años en nuestros pacientes con déficit grave de AAT, al demostrar que ralentiza la evolución del enfisema y por tanto mejora la historia natural de la enfermedad..

Dr. Ignacio Blanco
Coordinador del REDAAT

Ref: Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, McElvaney NG; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe $\alpha 1$ antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 May 27. pii: S0140-6736(15)60860-1.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026936>

:: Noticias

CIRCUITO DE DIAGNÓSTICO

El circuito de diagnóstico del REDAAT consta de dos apartados:

1. Estudio del genotipo a partir de muestras en gota de sangre desecada: permite detectar la presencia de alelos S y Z (genotipado alelo específico). Los kits de diagnóstico pueden solicitarse a través de la web (www.redaat.es). Indicado para los pacientes con concentraciones plasmáticas inferiores a la normalidad en los que el fenotipo no ha sido concluyente o no existe posibilidad de realizarlo en el centro de origen y para el estudio de familiares de pacientes afectados.

Requisitos: claves de acceso del médico solicitante; consentimiento informado firmado por el paciente y médico y alta de la muestra en la web antes de su envío.

2. Estudio del genotipo a partir de muestras de sangre total: permite detectar cualquier mutación en el gen de la AAT puesto que se realiza una secuenciación completa. Está indicado cuando se sospecha una variante poco frecuente. Es decir, se ha excluido previamente la presencia de los alelos S y Z.

Requisitos: el médico solicitante debe contactar con el equipo del REDAAT a través de la web o directamente en las direcciones: beat1135@gmail.com o bmartinezd@isciii.es.

Cada vez con mayor frecuencia podemos realizar un estudio de genotipo completo a partir de las muestras de gota por lo que, antes de solicitar un estudio de sangre total, se recomienda contactar con nosotros para comentar el caso y decidir la muestra más apropiada.

Así mismo, se recomienda encarecidamente que se facilite información sobre las concentraciones plasmáticas de AAT en el momento de dar de alta la muestra en la web.

El consentimiento informado puede descargarse de la web (www.redaat.es).

SITUACIÓN ACTUAL DEL REDAAT

La base de datos del REDAAT incluye 612 casos de déficit grave. La edad media de los afectados es de 57 años y el 61% son varones. Incluye pacientes con los siguientes fenotipos: ZZ, SZ y portadores de variantes poco frecuentes con independencia de su afectación pulmonar o hepática.

Recientemente se ha actualizado la página web de manera que ahora se puede adjuntar el pdf de los consentimientos informados tanto para el registro como para el diagnóstico.

Así mismo, se podrá descargar el resultado de las muestras en un formato pdf que permitirá su archivo en la historia clínica del paciente en el centro de origen.

Un porcentaje elevado de los casos diagnosticados mediante nuestro circuito, posteriormente no se incorporan al Registro lo que supone una significativa pérdida de casos que contribuirían a aumentar la población incluida y mejorar el conocimiento sobre la historia natural del DAAT.

Se recuerda a los usuarios del REDAAT que este registro es colaborativo de manera que cualquier interesado en realizar algún tipo de estudio de investigación basado en los datos recogidos en el REDAAT puede solicitarlo al Comité asesor del mismo.

:: Agenda

Del 26 al 30 de septiembre

ERS International Congress. Amsterdam, Holanda.

Del 21 al 22 de noviembre

XV Reunión de Invierno Conjunta de Áreas SEPAR. Alcalá de Henares, Madrid.