

11731  
2 ej 1

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**  
**HOSPITAL DE CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA**  
**DEL CENTRO MEDICO NACIONAL**



**INVESTIGACION DE DEFICIENCIA DE ALFA I**  
**ANTITRIPSINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD**  
**PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'D' followed by a flourish.

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA MEDICA**  
**P R E S E N T A**

**DR. VICTOR MANUEL BENAVENTE DUQUE**

**MEXICO, D. F.**

**TESIS CON**  
**FALLA DE ORIGEN**

**1980**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## C O N T E N I D O

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	5
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	24
CONCLUSIONES.....	27
TABLA.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	29

## INTRODUCCION

## 1.- GENERALIDADES.

El enfisema pulmonar es la sobredistensión alveolar con ruptura de los septos alveolares.

El enfisema ocupa uno de los primeros lugares en todo el mundo en morbilidad y mortalidad, lo que acarrea pérdidas en vidas y económicas. Junto con padecimientos de tipo infeccioso que afectan el aparato respiratorio, el enfisema es de las enfermedades que producen más ingresos hospitalarios y causan invalidez en los pacientes.

Se conocen dos tipos principales de enfisema pulmonar: El primero el centrolobulillar y se acepta generalmente que es secundario a diferentes agentes externos, tales como el humo del tabaco, humos industriales y agentes químicos -- contenidos en el aire poluto. El otro tipo de enfisema es el panlobulillar, en el que también se acepta como causante a -- agentes externos, principalmente el humo del tabaco y muy -- probablemente la deficiencia de alfa I, antitripsina.

1.) Las enzimas liberadas por los leucocitos y los macrófagos pueden digerir las estructuras protéicas de las paredes alveolares, afectando principalmente a la elastina, favoreciendo de esta forma la distensión alveolar y-

por último la ruptura del alveolo.

- 2.) La alfa I antitripsina tiene la capacidad de inhibir a las enzimas proteolíticas contenidas en el suero, en los leucocitos, los macrófagos y en otros sitios tales como el estómago y el páncreas.
- 3.) La deficiencia de alfa I antitripsina está caracterizada por la disminución de las concentraciones séricas de tal globulina. Está determinada genéticamente y puede ser severa o intermedia.

Aunque la deficiencia de alfa I antitripsina sólo en un bajo porcentaje es causante de enfisema, la identificación de sujetos portadores de dicha deficiencia es necesaria, tanto por el interés científico que representa como las posibilidades preventivas en el aspecto genético, social, económico y principalmente clínico, por ésto, está justificado identificar a los deficientes, quienes están más propensos al enfisema; dicha propensión se agrava al estar expuestos a los agentes nocivos externos.

La bronquitis crónica es problema universal; sobre todo en países industrializados y con alto índice de consumo de tabaco. Se le ha definido como la presencia de tos y expectoración, durante tres meses de cada año y durante dos años consecutivos; siempre que se pueda excluir-

patología respiratoria de otro tipo, como las bronquitis crónicas, mucoviscidosis y algunas otras. La lesión anatomopatológica -- consiste en la Hiperplasia de las glándulas mucosas de los -- bronquios y la presencia de células caliciformes en el bron -- quiololo-terminal y respiratorio, donde originalmente no se encuentran, además existen los componentes celulares inflamato -- rios.

En cuanto a la etiología la principal es el tabaquismo, así como los polvos y humos industriales, así mismo se ha implicado a la deficiencia de alfa I Antitripsina como favorecedora de la lesión bronquial, situación que se presenta -- al no existir oponentes de las enzimas liberadas por los leucocitos y macrófagos.

## 2.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

El primer autor en describir un patrón familiar en -- el enfisema fue Wimpfheimer (1), quién estudió a dos familiares con un total de cinco casos y sugirió la posibilidad de -- que los cambios pulmonares fueran causados por un factor genético no ligado al sexo.

Seebohm en 1962 (2), describió a diez pacientes en -- tre 29 y 39 años, y anotó la posibilidad de un defecto hereditario en el tejido pulmonar.

Laurell y Eriksson en 1962, (3) estudiaron a cinco --

pacientes, en cuyo plasma se demostró por la electroforesis de las proteínas séricas la ausencia o disminución de la banda correspondiente a la fracción de Alfa I, y menor rapidez en la migración electroforética.

Ebert en enero de 1963 (4), hizo una revisión sobre la patogenia del enfisema, y además de insistir en situaciones tales como agresión de agentes externos, envejecimiento de tejidos, obstrucción, etc., hace mención de la aparición de enfisema en personas jóvenes, atribuible a factores genéticos con probable carácter familiar.

Eriksson en 1963 (5), comunicó el hallazgo de trece pacientes con enfisema pulmonar y deficiencia de alfa I anti tripsina; el estudio de los familiares de estos pacientes demostró una deficiencia de actividad inhibitoria para la tripsina en diferentes grados: A los familiares que tenían el 10% de actividad total, los calificó como homocigotos; los que tenían entre 10 al 60% de actividad total como heterocigotos, y los que tenían el 60% como normales.

Kueppers en 1964 (6), encontró un paciente con deficiencia de alfa I antitripsina, entre 99 enfisematosos, pensó que el gene transmisor de la deficiencia se comporta como recesivo. Posteriormente el mismo autor emprendió un estudio con 193 sujetos, en los que encontró deficiencia parcial de alfa I antitripsina en cuatro, sospechándose heterocigotos.

En 1965 Laurell (7), describió una fracción de alfa I antitripsina, como migración inmunolectroforética más lenta, este fenómeno se encontró tanto en sujetos normales como en heterocigotos y homocigotos deficientes.

En el mismo año de 1965, Eriksson (8) publicó un estudio sobre la deficiencia de alfa I antitripsina; estableció los valores normales de la capacidad inhibitoria del suero, identificó las dos fracciones inhibitorias principales, determinó 90 por ciento para la alfa I antitripsina y 10 por ciento para la fracción encontrada en las alfa 2 globulinas; además identificó cantidades poco significativas en la fracción gama y en la albúmina. Además hizo un amplio estudio sobre la incidencia y prevalencia familiar de la deficiencia y la asoció claramente con la presencia de enfisema pulmonar. Para estudiar el tipo de herencia, identificó primero a 14 sujetos deficientes de alfa I antitripsina, quienes junto con sus familiares hicieron un total de 110 individuos; se estudiaron 103 controles; encontró que el defecto se transmitía tanto a hombres como a mujeres y confirmó su forma recesiva. En la población sueca la prevalencia del gen anormal fué de 24 sujetos por mil y el gen normal en los 976 restantes.

En este mismo estudio identificó 35 casos en 24 familias; aunque algunos eran deficientes, no mostraron enfer-



medad pulmonar , otros la tuvieron severa y en otros encontró asociación con enfermedad Ulcero-Péptica en el 30 por ciento, algunos casos presentaron neumotórax espontáneo por ruptura de bulas que causaron fuga aérea hacia la pleura. Los datos clínicos de este grupo de estudio fueron: inicio temprano del enfisema, la edad de 30 a 35 años, el principal síntoma fué disnea, la imagen radiológica mostró predominio de las lesiones en los lóbulos inferiores; en la función respiratoria se encontró obstrucción y aumento de la capacidad funcional residual. No hubo relación con daño hepático ni con asma.

En diciembre de 1966, Talamo (9) discutió el trabajo de Eriksson y reportó el estudio de dos familias, que abarcó a 12 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y deficiencia de alfa I antitripsina y señala las modificaciones que ésta sufre en diversas situaciones, tales como el stress, el embarazo y el aumento de los esteroides, de procedencia endógena como exógena.

Fagerholl (10) en dos estudios reportó la variedad que existe en el sistema inhibitorio de la tripsina (Sistema-PI.) encontró siete variantes y 15 fenotipos. Con prevalencia mayor en los españoles y los portugueses del fenotipo MS y SS; por el contrario en los noruegos encontró mayor cantidad de FM. Entre los latinoamericanos sólo se encontraron tres casos de fenotipo MS. El resto fueron MM. En cuanto a la fre --

cuencia del GEN, el M se encontró entre los españoles 0.8664, entre latinoamericanos 0.9423, en los portugueses 0.8590 y -- en los noruegos 0.9469, las variantes anormales fueron: S en españoles 0.1124; 0.0577 en latinoamericanos, 0.1410 en portugueses, 0.023 en noruegos y en el resto de europa 0.269, el GEN Z fue encontrado solamente en los españoles 0.0119 y noruegos 0.0157. La determinación de las variantes se hizo por medio de la velocidad migratoria en la electroforesis y de la localización en contraímmuno-electroforesis.

Talamo (11) estudió seis familias, en las que encontró 11 sujetos homocigotos y 15 heterocigotos en 96 individuos. El estudio lo efectuó determinando la capacidad inhibitoria del suero y la alfa I antitripsina.

Lieberman en 1969 (12), reportó el estudio de una familia y sus parientes, en la primera encontró cinco heterocigotos y un homocigoto (Propósito) y se supuso que un hermano-muerto lo era también. En los descendientes se encontraron 13 heterocigotos, de los cuales, cuatro eran hijos del propósito, uno de ellos procreó un homocigoto y un heterocigoto, al unirse a otro heterocigoto. Posterior a este estudio familiar se emprendió otro en 66 pacientes enfisematosos en los que -- se encontró un total de 17 deficientes, siete homocigotos y -- 10 heterocigotos. Se volvió a encontrar un alto porcentaje --

de pacientes con enfermedad péptica, y se demostró que la -- Electrofóresis de proteína es un buen método de detección de los pacientes deficientes, tanto homocigotos como heterocigotos.

Janoff (13), estudió la actividad de la elastasa, - observando su acción sobre la elastina, la hemoglobina, la -- membrana basal y los tejidos vivos. El objeto del trabajo -- fué determinar los componentes enzimáticos de los gránulos-- leucocitarios. Encontró que la colagenasa tenía poder lítico pero que requería de la presencia de otra sustancia, la que se creyó era la elastasa y que la acción lítica de ambas era inhibida por el suero.

En enero de 1971 se efectuó un simposium (14), en - el que se trataron todos los aspectos, hasta entonces conoci-- dos del problema que nos ocupa. Se habló de la relación del-- enfisema y la deficiencia de alfa I antitripsina, de la gené-- tica, del sistema PI, de los métodos de detección, de la pa-- togenia del enfisema, de la química de las proteasas y sus - inhibidores y del enfisema experimental. A partir de enton - ces ha aparecido abundante literatura al respecto, abarcando todos los tópicos del tema.

La detección de pacientes afectados de la deficiencia se ha venido realizando sistemáticamente en diferentes gru -

pos de pacientes y por diferentes métodos. Se ha usado dietil estilbestrol por Lieberman (15), para determinar el grado -- de respuesta de la alfa I antitripsina en grupos normales, -- hetero y homocigotos.

Palk (16) estudió un grupo de pacientes que dividió-- en tres tipos: puramente enfisematoso, puramente bronquítico-- y el mixto. En los segundos encontró deficit intermedio de al-- fa I antitripsina y aumento de las globulinas G, A y M, con -- predominio de la última; en ninguno de los otros grupos en -- contró defecto intermedio de alfa I antitripsina.

Se han conocido métodos (17, 18) para detectar en -- fisema pulmonar secundario a deficiencia de alfa I antitrip-- sina, como el de inmunodifusión radial cuantitativa, en com -- binación con pruebas de función respiratoria, que han demos -- trado disminución de la retractilidad pulmonar, lo que produ -- ce el aumento del volumen residual o bien de los dos procedi -- mientos anteriores, aunados a la determinación de capacidad -- total inhibitoria.

Greenberg y Cols (19), estudiaron anatomopatológi -- camente a pacientes con enfisema secundario a esta deficien -- cia, encontrando en tres casos enfisema panlobulillar y cier -- to grado de bronquitis. Kueppers en 1974 (20), estableció la -- posibilidad de que la deficiencia intermedia pudiera conside -- rarse como predisposición para la enfermedad pulmonar obstruc

tiva crónica, ya que se encontró mayor prevalencia del fenotipo MZ entre los pacientes que entre los individuos del grupo control. Los mismos hallazgos en cuanto al desarrollo de enfermedad enfisematosa en déficits intermedios fueron reportados por Barnnet (21). En 1975 Gerbeux (22), reportó por primera ocasión la presencia de fenotipos anormales en niños con enfermedad obstructiva pulmonar. Fallat (23) en 1975, encontró que el tabaquismo era un factor de mucha importancia en el desarrollo de la enfermedad en pacientes con nivel intermedio de alfa I antitripsina. Katz y Lieberman (24) en 1976, reportaron la presencia de fenotipos anormales en niños asmáticos, sin embargo encontraron igual distribución de variantes anormales en los niños afectados como en los normales, y una mayor prevalencia, aunque no significativa de variantes anormales en los asmáticos dependientes de esteroides. En cambio Schwartz (25) encontró una distribución semejante de variantes anormales en diferentes grupos de niños asmáticos, dependientes o no de esteroides.

Por contrainmunolectroforesis Evans (26), efectuó la determinación de la prevalencia de las variantes en grupos blanco, negro y de ascendencia española. En niños recién nacidos encontró elevada la frecuencia del fenotipo MS en descendientes de españoles, situación que se considera como-

intermedia para desarrollar enfermedad pulmonar.

En México Ruiz Argüelles y colaboradores (27) deter-  
minaron la capacidad total inhibitoria en diferentes grupos-  
étnicos: huastecos, nahuas, mestizos y blancos norteamerica-  
nos y encontraron diferencia estadística entre el grupo de -  
americanos, que tuvieron valores más bajos comparados con el  
resto de los grupos. Otro estudio efectuado por Céspedes de-  
Gómez y colaboradores (28) en personas sanas asistentes al -  
Hospital General de la S.S.A., encontraron valores más altos  
de alfa I antitripsina que los reportados previamente.

Talamo en 1973 (29), reportó el primer caso con de-  
ficiencia total de alfa I antitripsina. Desde la descripción  
de Sharp en 1969 (30), sobre la asociación de deficiencia --  
de alfa I antitripsina y cirrosis familiar, se ha publicado-  
mucho sobre este tema. Lieberman (31), reportó los hallazgos  
de 14 pacientes a quienes se les efectuó biopsia hepática --  
o se obtuvo tejido por autopsia y encontró glóbulos intraci-  
toplasmáticos PAS positivos en 12 de los sujetos. Gordon (32),  
encontró los glóbulos diastasa resistentes y PAS positivos -  
en 14 de 17 sujetos estudiados, por el contrario tres pacien-  
tes con variante S no mostraron glóbulos hepáticos intracito-  
plasmáticos. Berg (33), reportó la presencia de "Cirrosis --  
o fibrosis" en ocho de 13 pacientes con deficiencia de alfa-

I antitripsina, en cuyos hígados se encontraron los glóbulos-PAS positivos.

Contrall (34) encontró como posible etiología, el -- Síndrome de "HEPATITIS NEONATAL" en 13 personas con deficiencia de alfa I antitripsina.

Eriksson en 1974 (35), reportó ocho casos de pacientes adultos con "CIRROSIS NO ALCOHOLICA", de los cuales seis-- tenían además hepatoma. Un año después el mismo autor (36) en encontró nuevamente la asociación de "ENFISEMA Y CIRROSIS" en -- pacientes con deficiencia, en este caso intermedia, sin embargo en la serie no se encontró ningún hepatoma. En niños que -- presentan enfermedad hepática, son importantes los estudios -- de Sverger (37), McPhie (38) y Odievre (39) respecto a la capacidad de alfa I antitripsina de inhibir la actividad de las proteasas.

Yunis (41) reportó la histología hepática de la "CI -- RROSIS MACRONODULAR" asociada a deficiencia de alfa I anti -- tripsina en tres niños, encontrando por microscopía electrónica, que los depósitos de material PAS positivo se encuentran en el retículo endoplásmico liso. Putman (42) efectuó trans -- plante hepático en una paciente de 16 años, con severo daño -- hepático asociado a deficiencia de alfa I antitripsina (22), -- la paciente vivió cinco semanas. En 1978 Chan (43), describió

un caso de "CIRROSIS" y deficiencia de alfa I antitripsina, fenotipo SZ.

Respecto a la capacidad de alfa I antitripsina de inhibir la actividad de las proteasas, Janoff (44) demostró la capacidad de la proteína de inhibir la elastasa de los granulocitos y corroboró que la deficiencia de alfa I antitripsina facilita la actividad lítica de la elastasa de gránulos leucocitarios. Lieberman (45, 46) efectuó estudio semejante pero obteniendo la enzima de los leucocitos del esputo, y demostró también la capacidad inhibitoria de alfa I antitripsina; hizo una revisión sobre el tema de las enzimas, recopiló los hallazgos sobre el enfisema inducido por papaina y por elastasa, los diferentes métodos para evitarlos experimentalmente y las proteínas que tienen la capacidad de inhibir dichas enzimas.

Se han hecho estudios sobre la participación de las enzimas liberadas por los macrófagos alveolares en la aparición de enfisema en pacientes con deficiencia de alfa I antitripsina, así Cohen (47) ha demostrado la presencia de alfa I antitripsina teñida con inmunofluorescencia dentro de los macrófagos, y la cantidad registrada es menor en pacientes que tienen deficiencia de alfa I antitripsina.



El papel del humo del tabaco en el desarrollo de en fisema ha sido estudiado por Coudon (48) quien encontró que no existía mayor actividad elastolítica en lavados bronquiales de pacientes con enfermedad obstructiva y que eran fumadores. Sin embargo Janoff (49) encontró que el tabaco en forma de "CONDENSADO" suprime la actividad inhibitoria de las proteínas destinadas a inhibir las enzimas.

La producción experimental de enfisema se ha realizado con papaina (50), demostrando que se pueda evitar aplicando previamente alfa I antitripsina por vía endotraqueal en los animales estudiados. Senior (51), demostró que la -- elastasa leucocitaria puede causar enfisema, pero de menor importancia que el causado por elastasa de origen pancreático.

El tema de la deficiencia de alfa I antitripsina, -- ha sido ampliamente estudiado y periódicamente se han hecho revisiones completas de todos los aspectos de esta patología como: La de Talamo hecha en 1971 (52). El simposium Mittman se efectuó en 1971 (14), abarcó todos los aspectos conocidos hasta ese momento. Lieberman y Hutchinson (54) en 1973, Kueppers (55), y Talamo (56) 1975, Cohen (57) en el capítulo -- del libro Bioquímica de Pulmón y por último en 1978, Morse (58).

## MATERIAL Y METODOS

Se investigó deficiencia de alfa I antitripsina en 34 pacientes sospechosos que ingresaron al Hospital de Cardiología y Neumología de C.M.N. del IMSS, durante los primeros seis meses de 1979 y que presentaron características de algunos de los siguientes grupos:

- 1.) Inicio de la sintomatología respiratoria en la edad madura (30 a 45 años); disnea, tos, expectoración, imagen radiográfica compatible con enfisema pulmonar o sobredistensión de predominio en los lóbulos inferiores o con engrosamiento septal sugestivo de bronquitis crónica, o bien que se presentaron con otras patologías respiratorias tales como "ASMA SEVERA" con repercusión importante en la mecánica pulmonar.
- 2.) Los que se presentaron con neumotórax espontáneo, que se calificó secundario a ruptura de bulas enfisematosas.

A todos los pacientes se les practicó historia clínica completa, revisando los aspectos de enfermedad respiratoria familiar y antecedente tabáquico. Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio en forma rutinaria: Biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, electrolitos y cultivo de expectoración.

Para los fines de trabajo se determinaron proteínas por electroforesis por el método de Microzona de Beckman; se efectuaron dos determinaciones de las proteínas y dos determinaciones de alfa I antitripsina cuando fué posible, la primera cuando el paciente ingresó al Hospital y la segunda -- cuando se controló el proceso intercurrente que obligó a su internamiento. La determinación de alfa I antritripsina se efectuó con las placas de Partigen del Instituto Bhering. -- Se practicaron pruebas de función hepática incluyendo: Proteínas totales y su relación A/G, colesterol total, bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina.

Las pruebas funcionales respiratorias comprendieron intercambio gaseoso y mecánica pulmonar, en esta última se midieron capacidad pulmonar total, capacidad vital, flujo -- máximo espiratorio, flujo medio espiratorio, relación volumen residual/ capacidad pulmonar total, volumen residual y -- distensibilidad pulmonar dinámica.

Se consideró paciente con obstrucción yasea enfi -- sematoso o bronquítico o bien mixto a quienes tengan capacidad pulmonar total normal o mayor de 100%, capacidad vital -- disminuida por abajo de 80%, relación volumen residual/capacidad pulmonar total mayor de 30%, velocidad de flujo medio-espiratorio de 80 o menos de 80%, distensibilidad de más de

100% volumen crítico de cierre mayor del 20% de la capacidad vital.

El grupo control comprendió 25 sujetos sanos de aparato respiratorio, a quienes se les determinara proteínas -- por electroforesis y alfa I antitripsina por el método ya -- descrito.

Los datos obtenidos se agruparon, se determinaron -- las medidas centrales y de dispersión: se investigaron las -- diferencias que pudieran demostrar relación entre el enfise-- ma y la deficiencia de alfa I antitripsina. De la misma mane-- ra se investigaron las diferencias entre el grupo de enfer-- mos y el control y entre las dos determinaciones del grupo -- de pacientes.

Se investigó la probable relación entre la enferme-- dad hepática y pulmonar y se tratará de relacionar los cam-- bios pulmonares con la deficiencia de alfa I antitripsina.

## RESULTADOS

Se obtuvieron los siguientes resultados en 34 pacientes y 25 controles.

Entre los pacientes se identificaron 25 hombres y 9 mujeres.

En el grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 16 hombres y 8 mujeres; los primeros con edad promedio de 58 y rango de 44 a 77 años; entre las mujeres la edad promedio fué de 58.5 años y el rango de 47- a 80 años.

Se identificaron dos asmáticos adecuados para el trabajo, un hombre de 14 años y una mujer de 36 años.

Entre los pacientes con neumotórax (8), el promedio de edad fué de 24.37 años, el rango de 15 a 35.

Entre los controles, se identificaron 23 hombres y dos mujeres, el promedio de edad de todo el grupo fué de 34.0 años, todos eran donadores sanos registrados en el Banco Central del Centro Médico Nacional.

De los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva se hicieron dos determinaciones de alfa I antitripsina en 17,9 de ellos fueron capaces de efectuar las pruebas funcionales respiratorias y 8 no lo fueron, sin embargo -- dado que el diagnostico clínico y radiológico se encontra-

ba establecido, los datos obtenidos se consideran válidos; 7 pacientes más con enfermedad pulmonar obstructiva solo cooperaron a una determinación de alfa I antitripsina y proteínas por electroforesis, de ellos en 4 se obtuvieron valores funcionales.

De 8 pacientes en quienes se hizo el diagnóstico -- de neumotorax, 4 fueron estudiados en forma total; 3 con dos determinaciones de las variables biológicas, pero se negaron a efectuar pruebas de función respiratoria. Los dos pacientes asmáticos fueron estudiados en forma completa, sin embargo la muestra fué muy pequeña, por lo que se excluyeron del análisis.

El tabaquismo se encontró en 18 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, con un promedio diario de --- 20.6 cigarrillos al día, promedio 28.7 años de duración. Fué positivo en 5 de los pacientes con neumotórax, promedio de --- 15.2 cigarrillos diariamente, rango de 2 a 60 y durante --- un periodo de 12.6 años, con rango de 2 a 20 años.

En la investigación de historia familiar de enfermedad pulmonar obstructiva, se identificaron 3 pacientes --- quienes tenían a un hermano, respectivamente con patología --- respiratoria, dos calificados como asmáticos y uno como --- bronquítico.

Las pruebas funcionales respiratorias se efectuaron en 13 de los 24 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva. El flujo medio espiratorio fué de 33.3% en relación a los controles establecidos previamente, con rango de 5 a 98%, la última cifra mayor de 80% fué encontrada en un paciente, pero excluyendo este paciente, el rango del flujo medio fué de 5 a 65%, cifra franca de dificultad al flujo en las vías aéreas periféricas.

El volumen residual se encontró aumentado excepto en 2, cuyos valores fueron 75 y 82%. El promedio obtenido en quienes mostraron aumento en forma definitiva fue de 221.2%, con rango de 124 a 297%.

En 9 pacientes se encontró elevada la capacidad pulmonar total en forma definitiva, el promedio fue de 116.4% y el rango de 100 a 147%, tomando en cuenta a todos los pacientes el promedio fue de 103.8% y el rango de 68 a 147%.

La capacidad vital fue anormal en 11 de los 13 pacientes, con un promedio de 54.7% y el rango de 30 a 76%, tomando en cuenta a todo el grupo el promedio fue de 59.7% y el rango de 30 a 98%.

La relación de espacio muerto a capacidad pulmonar total se encontró aumentada en 11.

Entre los pacientes que presentaron neumotórax las-

pruebas funcionales respiratorias se encontraron normales, - excepto aumento del volumen residual en un paciente, flujo medio espiratorio disminuido en otro, y en este mismo capacidad vital disminuida, lo mismo que la capacidad pulmonar--total.

Respecto a los datos obtenidos de las determinaciones de alfa I antitripsina y proteínas por electroforesis, - se pudieron efectuar en dos ocasiones en 17 pacientes con -- enfermedad obstructiva pulmonar, en 7 pacientes con neumotórax y en el resto solo en una ocasión (10 pacientes o determinaciones).

El promedio de concentración de alfa I antitripsina en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva fue de 450 mgr %; en los 17 con dos determinaciones, 463.5 mgr --- en la primera y en la segunda el promedio fué de 429.4. El promedio de los controles fué de 271.4 mgr %.

Las desviaciones standard en forma respectiva fueron  $\pm 150$ , 151.36 y 184.17  $\pm$  para los pacientes, y la de --- los controles fué de 71.186.

Se encontraron diferencias significativas pero en -- sentido opuesto al esperado, es decir los pacientes tuvieron mayor concentración de alfa I antitripsina en cualquiera de las dos determinaciones que los controles; se encontró --



disminución de la concentración de alfa I antitripsina, en la segunda determinación, pero estadísticamente no hubo significancia.

Las diferencias entre los controles y los pacientes en relación a la primera o segunda determinación fueron significativas: P/Menor de 0.0001 y P/Menor de 0.001, pero en ambas con mayor promedio y desviación standard en las determinaciones de los pacientes.

En cuanto a la fracción alfa I de las globulinas, el promedio de los 24 pacientes que tuvieron una primera determinación fué de 0.303 gr %; tomando en cuenta a los 17 que tuvieron dos determinaciones, en la primera fué de 0.325 y en la segunda fue de 0.246. Las desviaciones standard respectivas fueron de 0.2170, 0.230 y 0.160 respectivamente. Los controles mostraron promedio de 0.186 y desviación standard de 0.0458. Se encontró diferencia estadística entre los controles y la primera determinación, P/Menor de 0.01, pero no entre los controles y la segunda determinación o entre la primera y segunda, P/Mayor de 0.05.

La comparación con los pacientes que ingresaron por neumotórax mostró promedio de concentración de alfa I antitripsina de 485.1 mgr % y 368 mgr % respectivamente; las desviaciones standard fueron de 248.25 y 113.4 mgr %

para la primera y la segunda determinación. De las globulinas alfa I los promedios obtenidos fueron de 0.253 gr % y 0.237 gr %, con desviación standard de 0.154 gr % y 0.134 gr % respectivamente.

Comparando estos valores con los de los controles -- y entre sí, se encontró diferencia estadística entre los controles y primera determinación de alfa I antitripsina, P/Menor de 0.05, así como comparando los controles con la segunda determinación, P/Menor de 0.01. No hubo diferencia entre la primera y la segunda determinaciones, como tampoco en ninguna de las comparaciones de las globulinas alfa I, entre sí y con los controles.

## DISCUSION

En el presente trabajo se trató de detectar, entre la muestra de pacientes, la presencia de deficiencia de alfa I antitripsina como causa del cuadro clínico y limitaciones fisiológicas en quienes pudieron demostrarse tales alteraciones, sin embargo en ningún paciente se logró detectar baja concentración, sino que, por el contrario, en la mayoría se encontraron cifras elevadas.

Solo en un paciente y en la primera determinación se encontraron cifras por abajo de lo normal de nuestro laboratorio (200-400 mgr %) en la segunda determinación la cifra fué normal.

Entre los controles y los pacientes calificados de portar obstrucción pulmonar, la cifra tanto de alfa I antitripsina como de globulinas alfa I fue mayor en los pacientes que en los controles y en forma significativa; excepto entre los controles y la segunda determinación de globulinas alfa I, cuando no se encontró diferencia.

Esto nos obliga a proponer varias explicaciones:

- 1.) Que la muestra no fue suficiente para detectar a algunos pacientes que en realidad sean portadores de cifras bajas de alfa I antitripsina, ésto apoyado en los bajos porcentajes de prevalencia del defecto de alfa I antitripsina

na, definidos en trabajos previos.

2.) Que los pacientes pudieran ser, algunos, del tipo intermedio y que ante la presencia de infección u otro tipo de stress, fueran capaces de elevar su concentración de - alfa I antitripsina a cifras detectadas dentro del rango normal.

3.) Se ha establecido previamente que el mejor camino para detectar a los sujetos con bajas concentraciones de - alfa I antitripsina, es por medio de la electroforesis en -- gel de almidón, y de acuerdo a su migración electroforética, determinar el fenotipo del que son portadores los sujetos -- estudiados. Los métodos usados en nuestro laboratorio pudie- ran dejar de ser confiables, con fines específicos para de - tectar a deficientes, pero que pudieran ser adecuados para - muestreo general y solo en casos muy sospechosos efectuar -- procedimientos, como el arriba descrito.

En el grupo de pacientes a quienes se les hizo el - estudio por haber cursado con neumotórax, sospechoso de ser- secundario a bulas enfisematosas, se podría decir que dado - que la mayoría eran jóvenes y que en realidad no existía historia respiratoria previa, excepto en uno con antecedentes - de neumotórax, se podrían descartar en forma definitiva como deficientes, Sin embargo se puede aplicar la reflexión sobre

la capacidad de reacción a las agresiones y de acuerdo con lo encontrado en los pacientes con obstrucción pulmonar, en este grupo existió diferencia entre los controles y la primera determinación y entre ésta y la segunda pero no entre las determinaciones de los enfermos, como tampoco en las comparaciones de las globulinas alfa I, en ninguno de los grupos.

Algunos de los pacientes, son descendientes de extranjeros, lo que en algún momento pudiera influir en la concentración de alfa I antitripsina sin embargo éste fenómeno no se observó en el presente trabajo.

Todos los pacientes tuvieron pruebas de funcionamiento hepático normales, esto aunado a las dosificaciones normales de alfa I antitripsina y globulinas alfa I hace sobranter cualquier explicación.

## CONCLUSIONES

1.) Está demostrado, en trabajos previos de diversos autores la baja incidencia del defecto en las concentraciones de alfa I antitripsina.

2.) El presente trabajo efectuado en 34 pacientes con diferente patología no detectó ningún deficiente, y se sugiere para trabajos posteriores, el tomar una muestra mayor que proporcione oportunidad de localizar el bajo porcentaje de enfermos afectados de deficiencia de alfa I antitripsina.

3.) El mejor método para detectar a dichos enfermos es la tipificación del fenotipo, por medio de la electroforesis en gel de almidón, aunque en los sujetos francamente deficientes, será suficiente con la dosificación de alfa I antitripsina.

4.) Los pacientes en quienes se establezca el diagnóstico de deficiencia, deberán ser estudiados en forma prematura, cuando sean capaces de efectuar la mecánica ventilatoria y establecer un diagnóstico funcional.

5.) Los pacientes a quienes se les haga diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deben ser estudiados ampliamente incluyendo no solo los parámetros clínicos y radiológicos, sino también los parámetros fisiológicos y químicos de acuerdo a los puntos anteriores.

VALORES DE ALFA I ANTITRIPSINA Y GLOBULINAS ALFA I, OBTENIDOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA Y NEUMOTORAX, ASI COMO EN CONTROLES SANOS.

EPOC	TOTAL 24 pacientes Con dos determinaciones	Alfa I AT 450 mgr ± 150	Globulinas alfa I 0.303 gr ± 0.217
	1a	463.5 mgr ± 151.3 +	0.325 gr ± 0.230,
	2a	429.4 mgr ± 184.1 ‡	0.246 gr ± 0.160
NEUMOTORAX	TOTAL 7 pacientes		
	1a	485.1 mgr ± 248.2 x	0.253 gr ± 0.154
	2a	368.0 mgr ± 113.4 p	0.237 gr ± 0.134
CONTROLES	TOTALES 25	271.4 mgr ± 71.18	0.186 gr ± 0.045

+ P 0.0001 1a determinación vs controles.  
 ‡ P 0.001 2a determinación vs controles.  
 . P 0.01 1a determinación vs controles.  
 X P 0.05 1a determinación vs controles.  
 P P 0.01 2a determinación vs controles.

ESTA TESIS NO SEBE  
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

## BIBLIOGRAFIA

1. Wimpfeimer, F., Schneider, L. Familial Emphysema. Am Rev Respir Dis 83: 697-703, 1961.
2. Seeböhm, P.M., Bedell, G. Primary pulmonary emphysema in young, Adults. Am Rev Respir Dis. 87: 41-46, 1963.
3. Laurell, C.B., Eriksson, S. The electrophoretic alpha I-globulin pattern of serum in alfa I antitrypsina deficiency Scandinv J & Lab Investigation. 15: 132-150, -- 1963.
4. Ebert, R., Pierce, J. Pathogenesis of pulmonary emphysema. Arch Int. Med. 3: 80-89, 1963.
5. Eriksson, S. Pulmonary emphysema an alpha I antitrypsin-deficiency Acta Med. Scand 175 fasc 11:197-205, 1964.
6. Kueppers, F., Briscoe, W., Bearn, A. Hereditary deficiency of serum alpha I antitrypsin. Science 146: 1678-1679, 1965.
7. Laurell, C.B. Electrophoretic microheterogeneity of serum alpha I antitrypsin. Scandinv J & Lab. Investiga -- tion. 17: 271-274, 1965
8. Eriksson, S. Studies in alpha I antitrypsin deficiency.- Acta Med. Scand (supple 432): 5-85, 1965.
9. Talamo, R., Blennerhassett, J., Austen, K. Familial emphysema and alpha I antitrypsin deficiency. N. Eng J. -- Med. 275: 1301-1305, 1966.
10. Fagerhol, M., Tenfjord, O. Serum Pitypes in some euro -- pean, american, asians and african populations. Acta -- Path Microbiol Scandinv. 72: 601-608, 1968.
11. Talamo, R., et al. Hereditary alpha I antitrypsin deficiency N. Eng. J. Med. 278: 345-351. 1968.
12. Lieberman, J. Heterozygous alpha I antitrypsin deficiency in patients with pulmonary emphysema. N. Eng J. Med.- 281: 279-284, 1969.



13. Janoff, A. Mediators of tissue damage in leucocyte lysosomes. *Lab. Invest.* 22: 228-236, 1970.
14. Mittman, C. Pulmonary Proteolysis and emphysema. Academic Press, 1972.
15. Lieberman, J., Mittman, C., Kent, J. Screening for heterozygous alpha 1 antitrypsin deficiency. *JAMA.* 217: -- 1198-1206, 1971.
16. Falk, G., Siskind, G., Smith, J. Chronic pulmonary disease: A subgroup of patients identified by alpha 1 antitrypsin and immunoglobulin concentrations. *Am Rev -- Respir Dis.* 103: 18-25, 1971.
17. Stevens, P., et Al. Pathophysiology of hereditary emphysema *Ann Int. Med.* 74: 672-680, 1971.
18. Talamo, R. et Al. Genetic Vs Quantitative analysis of serum alpha 1 antitrypsin. *N. Eng J. Med.* 287: 1067- -- 1069, 1972.
19. Greenberg, S. et Al. The lung in homozygous alpha 1 antitrypsin deficiency, *Am J. Clin Pathol.* 60: 581-592, -- 1973.
20. Kueppers, F., Dönhardt, A. Obstructive lung disease in heterozygotes for alpha 1 antitrypsin. *Ann Int. Med.* -- 80: 209-212, 1974.
21. Barnett, T., Gottovi, D., Johnson, M. Protease inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev - Respir Dis,* 11: 587-593, 1975.
22. Gerbeaus, L., et Al. Syndromes pulmonaires obstructifs de L'enfant avec déficit en alpha 1 antitrypsin. *Nouv-Press Med.* 4: 3045-3050, 1975.
23. Klayton, R., Fallat, R., Cohen, A. Determinants in --- chronic pulmonary disease in patients with intermediate levels of alpha 1 antitrypsin, *Am Rev. respir Dis.* - 112: 71-75, 1975.
24. Katz, R., Lieberman, J., Siegel, S. Alpha 1 antitryp -- sin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in -- asthmatic children. *J. Allergy Clin Immunol.* 67:41-45 1976.

25. Schwartz, R. et al. Alpha 1 antitrypsin in childhood asthma. *J. Allergy Clin Immunol.* 59: 31-34, 1977.
26. Evans, H. et Al. Prevalence of alpha 1 antitrypsin Pity - pes among newborn infants of different ethnic backgrounds *J. Pediatrics.* 90: 621-624, 1977.
27. Ruiz, G. Téllez, G., Macías, J. Valores de capacidad inhibitoria de tripsina del suero como medida de los niveles de antitripsina alfa 1, en cuatro grupos étnicos diferentes. *Rev. Invest Clin.* 29: 23-28, 1977.
28. Céspedes de Gómez, M., y col. Niveles normales de alfa 1-antitripsina. Estudio de población sana asistente al Hospital General. *Neumol Cir Tórax.* 39: 145-152, 1978.
29. Talamo, T., Langley, C. et Al. Alpha 1 antitrypsin deficiency: A variant with no detectable alpha 1 antitrypsin. *Science.* 181: 70-71, 1973.
30. Sharp, H., Bridges, R., Krivit, W. Cirrhosis associated with alpha 1 antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J. Lab. Clin Med.* 73: 934-939, 1969.
31. Lieberman, J., Mittman C., Gordon, H. Alpha 1 antitrypsin in the livers of patients with emphysema, *Science.* 175: -- 63-63, 1972.
32. Gordon, H. et Al. Alpha 1 antitrypsin (AIAT.) accumulation in livers of Emphysematous patients with AIAT deficiency, *Hum Pathol* 3: 361-369, 1972.
33. Berg, N. Eriksson, S. Liver Disease in adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *N. Eng J. Med.* 287: 1264-1267, 1972.
34. Cottrall, K., Cook, P., Mowatt, A. Neonatal hepatitis syndrome and alpha 1 antitrypsin deficiency: An epidemiological study in south east England. *Postgrad Med J.* 50: -- 376-380, 1974.
35. Eriksson, S., Hagerstrand, I. Cirrhosis and malignant hepatoma in alpha 1 antitrypsin deficiency. *Acta Med. Scand.* 195: 451-458, 1974.

36. Eriksson, S., Moestrup, T., Hågestrand, I. Liver, Lung - and malignant disease in heterozygous (PIMZ) alpha 1 antitrypsin deficiency. Acta Med. Scand 198: 243-247, 1975.
37. Svegar, T. Liver disease in alpha 1 antitrypsin deficiency detected by screening of 200 000 infants. N. Eng. J. Med. 294: 1316-1321, 1976.
38. McPhie, J., Ninnie, S., Brunt, P. Alpha 1 antitrypsin deficiency and infantile liver disease. Arch Dis child. 51: 584-588, 1976.
39. Odièvre, M., et Al. Alpha 1 Antitrypsin deficiency and liver disease in children: Phenotypes, manifestations -- and prognosis, 57: 226-231, 1976.
40. Yunis, E., Agostini, R., Geiw, R. Fine structural observations of the liver in alpha 1 antitrypsin deficiency. Am J. Pathol 82: 2765-2781, 1976.
41. Triger, D., et Al. Alpha 1 antitrypsin deficiency and liver disease in adults. Quarter J. Med. 45: 351-372, 1976.
42. Putham, C.M et Al. liver replacement for alpha 1 antitrypsin deficiency, Surgery. 8: 258-261, 1977.
43. Chan, C., et Al. Alpha 1 antitrypsin deficiency with cirrhosis associated with the protease inhibitor phenotype SZ. Am J. Med 65: 978-986, 1978.
44. Janoff, A. Inhibition of human granulocyte elastase by serum alpha 1 antitrypsin. Am Rev Respir Dis. 105: 121 - 122 1972.
45. Lieberman, J. Kaneshiro, W. Inhibition of leucocytic elastase from purulent sputum by alpha 1 antitrypsin. J. Lab Clin Med. 80: 88-101, 1972.
46. Lieberman, J. Elastase, collagenase, emphysema an alpha-1 antitrypsin deficiency. CHEST. 70: 62-67, 1976.
47. Cohen, A. Interrelationships between the human alveolar macrophage and alpha 1 antitrypsin. J. Clin Invest. 52: - 2793-2799, 1973.

48. Coudon, W., Harris, J. Human alveolar macrophage proteolysis, enzyme activities in chronic obstructive pulmonary disease, CHEST. 73: 364-370, 1978.
49. Janoff, A., Carp, H. Possible mechanisms of emphysema -- in smokers, Am Rev Respir Dis. 116: 65-72, 1977.
50. Martorana, P., Share, N. Effect of human alpha 1 anti -- trypsin on papain induced emphysema in the hamster. Am - Rev Respir Dis. 113: 607-612, 1976.
51. Senior, R., et Al. The induction of pulmonary emphysema -- with human leucocyte elastase. Am Rev Respir Dis. 116: - 469-475, 1977.
52. Talamo, R. The alpha 1 antitrypsin in man. J. Allergy -- Clin Immunol. 48: 240-250, 1971.
53. Lieberman, J. Alpha 1 antitrypsin deficiency. Med. Clin- N.A. 57:691-706, 1973.
54. Hutchinsonson, D. Alpha 1 antitrypsin deficiency and pulmo- nary emphysema: The role of proteolytic enzymes and --- their inhibitors Brit J. Dis Chest. 67: 171-196, 1973.
55. Kueppers, F. Alpha 1 antitrypsin and its deficiency. Am- Rev Respir Dis. 110: 176-194, 1974.
56. Talamo, R., Basic and clinical aspects of the alpha 1 - antitrypsin. Pediatrics. 56: 91-99, 1975.
57. Cohen, A. Alpha 1 antitrypsin as a systemic determinant- of lung structure and function. The biochemical basis of- pulmonary function. Marcel Dekker Inc. 313-360; 1976.
58. Morse, J. Alpha 1 antitrypsin deficiency N. Eng J. Med.- 299; 1045-1048; 1099-1105, 1978.