

Serie de Revisión

DEFICIENCIA DE ALFA₁-ANTITRIPSINA. 5: TERAPIA DE REEMPLAZO ENDOVENOSA: COMPRENSIÓN ACTUAL

J K Stoller, L S Aboussouan

.....

Thorax 2004; **59**:708-712 con permiso de BMJ Publishing Group.

En este artículo se revisa la eficacia clínica y bioquímica de la terapia de reemplazo endovenosa en la Deficiencia de α_1 -antitripsina, se examinan los eventos adversos experimentados con este tratamiento y se discute su costo-efectividad.

.....

Debido a que se piensa que el mecanismo por el cual se produce el enfisema en individuos con deficiencia severa de α_1 -antitripsina (AAT) es la elastólisis sin control, el tratamiento específico actual para la Deficiencia de AAT es la administración endovenosa de AAT purificada, llamada terapia de reemplazo endovenosa. Varios países incluyendo los Estados Unidos (EU), Canadá, Italia y España han autorizado la prescripción de un concentrado de AAT que es derivado del plasma de muchos donantes. Este trabajo pasa revista al fundamento de la terapia de reemplazo endovenosa y a la evidencia actual de su eficacia bioquímica y clínica. Luego de revisar los criterios específicos por los cuales la eficacia bioquímica y clínica de la terapia de reemplazo puede ser evaluada, pasamos a considerar los estudios relevantes disponibles que tratan sobre la eficacia. También revisamos los datos disponibles sobre eventos adversos experimentados con la terapia de reemplazo y su costo-efectividad (rentabilidad), analizando los aspectos metodológicos de informes disponibles.

CRITERIOS PARA DEMOSTRAR LA EFICACIA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO

Los criterios que se deben satisfacer para considerar efectiva a la terapia de reemplazo endovenosa deben tener en cuenta tanto los efectos bioquímicos como clínicos¹. Los criterios de eficacia bioquímica incluyen:

- evidencia que la terapia de reemplazo endovenosa aumenta los niveles séricos por sobre el umbral protector y lo hace durante todo el intervalo de dosis;
- evidencia que la capacidad funcional para oponerse a la elastasa de los neutrófilos de la AAT transfundida proveniente del plasma de muchos donantes está conservada luego de la infusión.

Más allá de estas consideraciones bioquímicas, los criterios que deben satisfacerse para asegurar una eficacia clínica incluyen:

- evidencia que la infusión endovenosa de la terapia de reemplazo retarda la progresión del enfisema o confiere otros beneficios clínicos como morbilidad reducida o aumento de supervivencia;
- evidencia que la administración de la terapia de reemplazo es segura.

Considerando la evidencia disponible sobre la eficacia bioquímica de la terapia de reemplazo endovenosa, Wewers y col.² mostraron por primera vez que la infusión endovenosa una vez a la semana de 60 mg/kg de AAT concentrada del plasma de donantes, alcanzaba niveles séricos que generalmente excedían el umbral protector durante todo el intervalo de dosis. Como se muestra en la figura 1, los niveles séricos en 21 pacientes PI*ZZ subieron rápidamente luego de la infusión (> de 300 mg/dl) y los niveles nadir pre-dosis generalmente fueron superiores a 11 μ M (o 80 mg/dl), nivel considerado como el umbral protector sobre el cual el riesgo de enfisema es mínimo y por debajo del cual el riesgo aumenta. En realidad, los niveles séricos nadir de AAT tendieron a subir a lo largo de las infusiones seriadas, lo que va en contra del desarrollo de anticuerpos bloqueantes. Además, la AAT infundida mantuvo su actividad funcional antielastasa tanto en el suero, como en el fluido del revestimiento epitelial (FRE).

Estudios posteriores examinaron la eficacia bioquímica de la terapia de reemplazo endovenosa administrada a intervalos distintos al semanal^{3, 4}. Barker y col.³ estudiaron la farmacocinética de infusiones quincenales de AAT concentrada del plasma de donantes a una dosis de 120 mg/kg en 23 pacientes PI*ZZ que recibieron 10 infusiones cada uno. En contraste con la farmacocinética de la terapia de reemplazo semanal, se alcanzaron niveles séricos por sobre el nivel protector de 80 mg/kg, pero no se mantuvieron durante las dos semanas. En ningún paciente el nivel se mantuvo por encima de los 80 mg/kg al finalizar los catorce días. En el 41% de los pacientes (9/22) los niveles se mantuvieron 7 días sobre 80 mg/dl. Se realizó un lavado bronquioalveolar en

5 pacientes y los niveles en el fluido del revestimiento epitelial tuvieron una pobre correlación con los niveles séricos ($r = 0,60$). El volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF_1) se mantuvo sin cambios (1,22 l) en los pacientes durante un período de seguimiento de 20 semanas³.

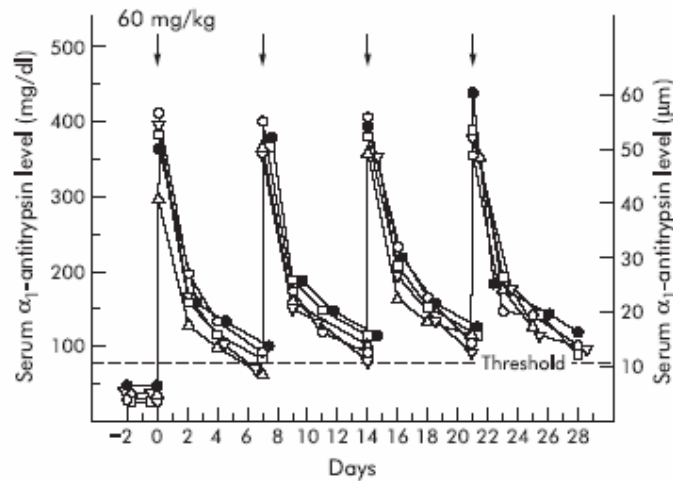


Figura 1: Niveles séricos de AAT a los 30 minutos, 2 días, 4 días y 7 días después de la administración endovenosa de AAT a razón de 60 mg/kg de peso corporal. Cada símbolo representa el nivel sérico de un paciente individual que recibe la terapia de reemplazo. Reproducido de Wewers y col.² con permiso del editor.

Dado que tanto los médicos, como los pacientes prefieren dosis de medicación endovenosa menos frecuentes, también se analizó la administración de terapia endovenosa mensual. Hubbard y col.⁴ administraron 250 mg/kg de AAT purificada por vía endovenosa una vez por mes durante 12 meses a 9 sujetos con deficiencia severa de AAT (niveles séricos de AAT <35 mg/dl o 5 µm aproximadamente). Al igual que con las infusiones semanales, los niveles séricos nadir aumentaron gradualmente con el tiempo, de manera tal que al mes doce los niveles séricos excedieron los 80 mg/kg durante un promedio de 25 días de los 28 días de intervalo de dosis. La actividad antielastasa en el suero se mantuvo y aumentó con el tiempo y los niveles de AAT en el FRE promediaron los 2,5 µM al día 28, superando, de esta manera, el valor umbral teórico protector en FRE. No se encontraron cambios significativos en la función pulmonar de los sujetos durante los 12 meses de estudio⁴.

Desde esos primeros estudios realizados con la primera preparación disponible (AAT concentrada del plasma de donantes tratada con pasteurización [Prolastin, Bayer, West Haven, CT, EU]), estudios más recientes han analizado el perfil bioquímico de una preparación diferente de AAT concentrada del plasma de donantes la cual es purificada utilizando técnicas de solvente detergente y nanofiltración [Aralast, Baxter, Westlake Village, CA, EU]⁵. Utilizando Prolastin como comparador, la nueva droga fue evaluada en un estudio controlado, randomizado y doble ciego llevado a cabo en cuatro centros, en el cual 13 sujetos recibieron infusiones semanales (de 60 mg/kg) de cada una de las preparaciones durante un periodo de 11 semanas, luego del cual se llevó a cabo un seguimiento prospectivo abierto con la nueva droga. Como se muestra en la figura 2, la administración de la nueva preparación satisfizo los criterios de equivalencia de la preparación aprobada anteriormente. Los niveles séricos de AAT a las semanas 8-12 fueron similares con la preparación nueva (razón de 0.905 con la droga usada como comparador) y la pendiente de los puntos mínimos desde la semana 12 a la 24 no superó -0,1. No se observaron eventos adversos severos asociados a la medicación. En base a este estudio, la nueva preparación recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) de EEUU en diciembre de 2002⁶. Una tercera preparación (Zemaira, ZLB Behring) ha recibido posteriormente la aprobación de la FDA.

EVIDENCIA DE EFICACIA CLÍNICA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENDOVENOSA

Los estudios disponibles sobre la eficacia clínica de la terapia de reemplazo endovenosa utilizan una variedad de diseños,^{5, 7, 10} incluyendo estudios observacionales (algunos con controles concurrentes) y un único ensayo clínico controlado y randomizado⁸.

Las variables principales utilizadas en los estudios clínicos disponibles incluyen la tasa de deterioro del VEF₁, la tasa de mortalidad, la tasa de cambio en la densidad pulmonar medida con tomografía axial computada (TAC) y la frecuencia de exacerbaciones y/o infecciones agudas¹³. Otros marcadores clínicos incluyen marcadores inflamatorios en el esputo o FRE así como productos de degradación de la elastina en orina¹².

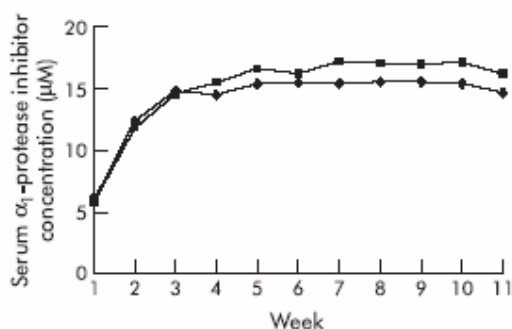


Figura 2: Niveles séricos del inhibidor de proteasa α₁ luego del reemplazo endovenoso con 60mg/kg de Aralast activo (▲; n = 3) o control (■; n = 13). En la absisa se indica el número de semanas con la terapia de reemplazo endovenoso, ya sea Aralast o el inhibidor de proteasa α₁ control. La pendiente de la curva es en µM//día. Reproducido de Stoller y col.⁵ con permiso del editor.

En la tabla 1 se presenta un resumen de los siete estudios principales disponibles sobre la eficacia clínica de la terapia de reemplazo endovenoso^{7, 13}. Los estudios más grandes son cohortes observacionales con grupos control concurrentes. En el primero de estos dos estudios Seersholm y col.⁹ compararon la tasa de deterioro del VEF₁ en dos grupos de pacientes--un grupo de tratamiento de 198 pacientes Pi*ZZ, ex-fumadores alemanes tratados semanalmente con 60 mg/kg de Prolastin durante al menos un año y un grupo control de 97 pacientes daneses, ex-fumadores con deficiencia severa de AAT (Pi*ZZ o ZNull) que no recibían terapia de reemplazo. La comparación de ambos grupos al comienzo del estudio mostró una similitud generalizada, con leves diferencias que reflejaron una VEF₁ ligeramente más baja entre el grupo tratado (promedio 37% versus 42% del teórico, p = 0,02), un pequeño exceso de hombres en el grupo tratado (72% versus 57%, p = 0,01) y un promedio menor en el tiempo de seguimiento en el grupo tratado (3,2 versus 5,8 años, p<0,01). La comparación de la tasa de deterioro del VEF₁ mostró que, en general, la tasa fue menor en aquellos que recibieron la terapia de reemplazo que en el grupo no tratado (promedio -53 ml/año versus -75 ml/año, p = 0,02). En el análisis estratificado del VEF₁ la diferencia grupal general fue atribuida a un deterioro más lento en aquellos comprendidos con una VEF₁ de 31-65% del teórico, en el cual el grupo tratado tuvo una tasa de deterioro de -62 ml/año comparado con -83 ml/año en el grupo no tratado (p = 0,04).

El estudio observacional de cohorte más grande disponible fue publicado un año más tarde por el Registro de Personas con Deficiencia Severa de AAT del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos (NHLBI, por sus siglas en inglés)⁷. En esta cohorte observacional de 1129 personas, de las cuales 747 recibieron tratamiento de reemplazo en algún momento durante el periodo de seguimiento del Registro, las variables principales a seguir fueron la tasa de cambio del VEF₁ y la tasa de mortalidad. Para el grupo en general la tasa promedio de deterioro del VEF₁ fue -54 ml/año. Las características asociadas con una tasa acelerada incluyeron: sexo masculino, edad entre 30-44 años, hábito de fumar, VEF₁ entre 39-79% del teórico, respuesta al broncodilatador (definida como un aumento del 12% y 200 ml del VEF₁ luego de inhalar el broncodilatador) y el no uso de terapia de reemplazo. A pesar de que en general no se vieron diferencias significativas en la tasa de deterioro del VEF₁ entre los que recibieron y los que no recibieron terapia de reemplazo, el análisis estratificado demostró una menor tasa de deterioro del VEF₁ en aquellas personas con estadio II de EPOC (VEF₁ 35-49% del teórico, según la clasificación de la Sociedad Torácica Americana), que recibieron la terapia de reemplazo. Específicamente, el deterioro del VEF₁ en personas que no recibieron la terapia de reemplazo fue 27 ml/año más rápido que en aquellas que la recibieron (p = 0,03)⁷. Además de la tasa de deterioro del VEF₁, también se examinó en este estudio la tasa de mortalidad en sujetos que recibieron o no terapia de reemplazo⁷. Ajustando los valores para otros predictores, la razón de riesgo de muerte en receptores de terapia de reemplazo fue de 0,64, significativamente menor que en los no-receptores (p = 0,02). En el subgrupo de pacientes con estadio II de EPOC, la razón de riesgo de muerte en aquellos que recibieron terapia de reemplazo fue de 0,21 (p<0,001)⁷.

Tomados en conjunto, los resultados concordantes de estos dos estudios observacionales con controles concurrentes sugieren que la terapia de reemplazo tiene eficacia clínica con una reducción en la tasa de deterioro de la función pulmonar, particularmente en individuos con obstrucción crónica moderada de las vías aéreas. Sin embargo, tal como se puntualizó en el análisis de estos resultados, ninguno de los ensayos fue randomizado, de manera que las

diferencias en los resultados de los grupos comparados podrían reflejar diferencias entre los grupos que el modelo estadístico, a pesar de ser muy sofisticado, no pudo ajustar.

Tabla 1 Estudios sobre la eficacia clínica de la terapia de reemplazo endovenosa				
Referencia	Fecha	Diseño	Parámetros Medidos	Principales resultados
Seersholm y col. ⁹	1997	Cohorte observacional, controles concurrentes	Deterioro de VEF ₁	En pacientes con VEF ₁ 31-65%, el reemplazo atenuó el declive de VEF ₁ en 21 ml/año.
Registro NHLBI ⁷	1998	Cohorte observacional, controles concurrentes	Deterioro de VEF ₁ y supervivencia	En pacientes con VEF ₁ 35-49%, el reemplazo atenuó el deterioro de VEF ₁ en 27 ml/año. La razón de riesgo de muerte por la terapia de reemplazo fue 0,64 comparado con los que no la recibieron.
Dirksen y col. ⁸	1999	Ensayo controlado randomizado	Deterioro de VEF ₁ y densidad pulmonar (TC)	Pérdida de tejido pulmonar 2,6 g/l/año con placebo y 1,5 g/l/año con reemplazo. Este no redujo la tasa de degradación de elastina.
Gottlieb y col. ¹²	2000	Descriptivo	Desmosina urinaria	El reemplazo no redujo la tasa de degradación de la elastina.
Lieberman ¹¹	2000	Observacional (encuesta por Internet)	Frecuencia de infecciones pulmonares	Nº de infecciones pulmonares por año disminuyeron de 3-5 antes del reemplazo a 0-1 luego del reemplazo.
Wencker y col. ¹⁰	2001	Observacional (antes-después)	Deterioro de VEF ₁	Tasas de deterioro de FEV ₁ antes y después del reemplazo de 49,2 y 34,2 ml/año, respectivamente.
Stockley y col. ¹³	2002	Descriptivo	Marcadores de inflamación en esputo	El reemplazo redujo los niveles de leucotrieno B4 en esputo.

Además de estos dos estudios observacionales, Wencker y col. estudiaron la tasa de deterioro del VEF₁ antes y después de comenzar la terapia de reemplazo en 96 pacientes con deficiencia severa de AAT (todos con niveles séricos <35% del normal) y obstrucción moderada de las vías aéreas (VEF₁ promedio 41% del teórico)¹⁵. La tasa general de deterioro del VEF₁ fue mayor antes del comienzo de la terapia de reemplazo que después, (promedio -49 ml/año versus -34 ml/año, p = 0,019). El análisis de subgrupos mostró que el efecto de la terapia de reemplazo alcanzó significación estadística en los pacientes cuyo VEF₁ basal era superior al 65% del teórico (promedio -49 ml/año versus -123 ml/año, p = 0,045) y en los pacientes que experimentaron un rápido deterioro del VEF₁ (por encima del 65% del teórico) antes de comenzar con la terapia de reemplazo (p = 0,001). En el subgrupo de pacientes con obstrucción moderada de las vías aéreas (VEF₁ 30-65% del teórico) antes del tratamiento, se observó una tendencia a reducir la tasa de deterioro del VEF₁ luego de iniciar la terapia de reemplazo (p = 0,066)¹⁰.

Otros estudios observacionales que trataron el tema de la eficacia clínica de la terapia de reemplazo incluyen una encuesta por Internet de Lieberman¹¹ sobre la frecuencia de episodios infecciosos, un estudio sobre los niveles urinarios de desmosina luego de comenzar con la terapia de reemplazo de Gottlieb y col.¹² y un estudio observacional de marcadores de inflamación en esputo de Stockley y col.¹³. Lieberman¹¹ envió por Internet un cuestionario dirigido a un grupo de unos 300 usuarios Pi*ZZ de los cuales respondió el 48%. Noventa y seis personas habían recibido terapia de reemplazo y 47 no la habían recibido. La frecuencia anual de infecciones pulmonares en el grupo que recibió la terapia de reemplazo fue mayor antes de comenzar el tratamiento que luego de iniciado (65% versus 18% habiendo informado experimentar más de 2 infecciones por año, p<0,001). De la misma manera, entre los individuos que no recibieron terapia de reemplazo, el 55% informó experimentar más de dos infecciones por año (p<0,001). A pesar que este estudio tiene fallas metodológicas (posibles sesgos en la selección, datos auto-informados), sus resultados son consistentes con la hipótesis que la terapia de reemplazo reduce la tasa de infecciones pulmonares en individuos Pi*ZZ.

Utilizando a la desmosina urinaria como medida de la degradación de la elastina, Gottlieb y col.¹² informaron niveles seriados de desmosina en 12 pacientes con deficiencia severa de AAT, antes y durante 8 semanas luego de recibir la

terapia de reemplazo. Contrario a lo observado en estudios previos realizados con dos pacientes¹⁴, los niveles de desmosina urinaria no disminuyeron luego de comenzada la terapia de reemplazo, lo que reflejaría la dificultad de utilizar a la desmosina como marcador específico de la elastina pulmonar.

En el más reciente estudio observacional sobre eficacia clínica, Stockley y col.¹³ analizaron los niveles de AAT en suero y esputo y los marcadores séricos de inflamación en 12 pacientes Pi*Z a los que se les administró Prolastin endovenosa a una dosis de 60 mg/kg/semana durante 4 semanas. Confirmando la eficacia bioquímica informada previamente por Wewers y col.², los niveles séricos nadir aumentaron y se mantuvieron por encima de los valores umbrales protectores en la semana 4 (promedio 14,4 μ M). El aumento en los niveles de AAT en esputo fue acompañado con un incremento significativo de la capacidad inhibitoria de la elastasa y una disminución significativa de los niveles de leucotrieno B4 en el esputo, avalando la eficacia bioquímica de la terapia de reemplazo endovenosa en la vía aérea y su acción antiinflamatoria.

Complementado estos 6 estudios observacionales sobre la terapia de reemplazo endovenosa, se ha realizado un único ensayo clínico controlado y randomizado. Dirksen y col.⁸ asignaron en forma aleatoria 28 sujetos Pi*ZZ para recibir infusiones endovenosas de AAT (250 mg/kg/mensual) durante al menos 3 años y otros 28 sujetos Pi*ZZ fueron asignados para recibir infusiones de placebo (albúmina humana). No se observaron diferencias en la tasa de deterioro del VEF₁ entre los dos grupos, ya sea utilizando mediciones espirométricas realizadas diariamente por el mismo paciente o espirometrías realizadas en el laboratorio cada 3 meses (-59 ml/año versus -79 ml/año, $p = 0,25$). Sin embargo, cuando se compararon los valores de densitometría por TAC (en donde se analizaron cortes tomados 5cm por debajo de la carina principal utilizando como criterio de umbral el percentil 15 para determinar un pulmón enfisematoso), se observó una tendencia hacia una tasa anual de pérdida de densidad pulmonar más lenta en los pacientes que recibieron la terapia de reemplazo (de 1,07g/l/año). Esta diferencia estuvo cerca, pero no logró significación estadística ($p = 0,07$).

Tomados en conjunto, estos estudios demuestran la eficacia bioquímica de la terapia de reemplazo endovenosa, especialmente cuando se la administra semanalmente. La eficacia clínica está sugerida por los resultados concordantes de varios estudios observacionales que muestran que los pacientes que reciben terapia de reemplazo experimentan una menor tasa de deterioro del VEF₁ y menos infecciones pulmonares por año, supervivencia aumentada y menor inflamación pulmonar, medida con los marcadores de esputo. Además, los resultados del único ensayo randomizado, controlado con placebo muestran una tendencia hacia una menor pérdida de la densidad pulmonar en los pacientes que reciben la terapia de reemplazo.

EVENTOS ADVERSOS EXPERIMENTADOS CON LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENDOVENOSA

La experiencia adquirida durante más de 14 años con la administración de la terapia de reemplazo endovenosa a varios miles de pacientes norteamericanos sugiere que este tratamiento es, por lo general, bien tolerado.

Como se muestra en la tabla 2, dos estudios importantes han tocado específicamente el tema de la frecuencia y tipo de eventos adversos asociados a la terapia de reemplazo. Wencker y col.¹⁵ describieron la experiencia de 443 pacientes que recibieron Prolastin, de los cuales 65 experimentaron 124 eventos adversos. Cinco de estas reacciones se consideraron severas y requirieron intervención médica u hospitalización (cuatro reacciones anafilácticas y un caso de insuficiencia cardíaca congestiva y respiratoria). Las reacciones adversas más frecuentes fueron la fiebre y resfrío (17 pacientes), urticaria (18 pacientes), náusea y vómitos (21 pacientes) y fatiga (7 pacientes). Tres pacientes interrumpieron el tratamiento de reemplazo por repetición de episodios de fiebre y resfríos luego de las infusiones de distintos lotes de Prolastin. No se produjeron muertes ni casos de infecciones virales (como hepatitis o VIH).

En el segundo estudio grande, Stoller y col.¹⁶ informaron la frecuencia y el tipo de experiencias adversas entre 747 pacientes que recibieron terapia de reemplazo (Prolastin) en el Registro del NHLBI. Utilizando un sistema de clasificación “basado en la severidad”, 174 sujetos informaron 720 eventos adversos, siendo los más comunes: disnea (47%) y mareos/languidez (17%). De los eventos adversos reportados, se consideraron severos el 8,8% (63/720), 72,4% (521/720) moderados y 18,9% (136/720) fueron leves. Al clasificar estos mismos eventos adversos utilizando un sistema “basado en las consecuencias” se observa que sólo el 24% de los 720 eventos adversos requirieron una respuesta: internación hospitalaria o visita a una sala de guardia (12/720, 1,7%), visita al médico o prescripción de una nueva medicación (152/720, 21,1%) o interrupción de la terapia de reemplazo (8/720, 1,1%)¹⁶.

La determinación de la frecuencia de eventos adversos en función de la frecuencia de infusión (semanal, mensual u otra) mostró que la frecuencia absoluta de eventos adversos fue muy baja (para un intervalo de confianza del 95%, 0,019-0,023 eventos por paciente-mes), pero que la tasa fue mayor entre los pacientes que recibieron la terapia semanalmente (0,030 eventos por paciente-mes) que entre aquellos que recibieron la terapia de reemplazo con otra frecuencia (0,024 eventos por paciente-mes [cada 2-3 semanas] o 0,005 eventos por paciente-mes [mensualmente], $p < 0,001$ versus frecuencia semanal). Sin embargo, aún en la tasa más alta estimada de eventos adversos, los participantes experimentaron en promedio un evento adverso sólo 2,0 veces en los 5 años de tratamiento continuo con

la terapia de reemplazo. Es notable que tanto en éste, como en otros estudios⁵ no hubo ningún caso de hepatitis, VIH o enfermedades causadas por priones que puedan ser atribuidas a la terapia de reemplazo endovenosa.

Tabla 2 Resumen de reacciones adversas asociadas con la terapia de reemplazo endovenosa		
Reacción adversa	Wencker y col. ^{15*} (n = 443 pacientes)	Stoller y col. ^{16 §} (n = 747 pacientes)
Anafilaxia	0.9%	0
Disnea	3.0%	8.5%
Sibilancias	NR	1.9%
Hipotensión	NR	0.3%
Dolor de cabeza	NR	47.1%
Mareos (languidez)	NR	16.8%
Resfrío		7.5%
Fiebre	3.8%	7.4%
Erupción	NR	5.1%
Congestión torácica	NR	5.1%
Urticaria/picazón	4.1%	3.2%
Taquicardia	NR	2.8%
Dolor de pecho moderado		2.2%
Náuseas/vómitos	4.7%	1.7%
Acaloramiento	NR	6.5%
Ansiedad	NR	4.4%
Dolor leve	NR	4.3%
Calambres musculares	NR	3.8%
Fatiga	1.6%	NR

* Porcentaje de pacientes
 § Porcentaje del total de 720 eventos adversos
 NR, no reportado

COSTO-EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENDOVENOSA

La terapia de reemplazo endovenosa es costosa (el costo anual promedio estimado fue de EU \$28.075-65.973 en 1998^{17, 18}). Hasta la fecha se han realizado tres estudios de costo-efectividad¹⁹⁻²¹. Dichos análisis deben necesariamente adoptar diferentes suposiciones relativas a la historia natural de la enfermedad, situación de los pacientes, eficacia de la intervención, costo y duración de la terapia de reemplazo y otras variables. Aunque los análisis de sensibilidad pueden evaluar la robustez de estas suposiciones, continúa habiendo discrepancias en las características fundamentales y conclusiones de los estudios aquí descritos (tabla 3).

A pesar de que el primer estudio de costo-efectividad de Hay y Robin es anterior al Registro del NHLBI²³, el mismo sí hace un análisis de los resultados de costos en un rango de posibles eficacias terapéuticas y otras variables. Por ejemplo, para una hipotética eficacia terapéutica (o sea, reducción de mortalidad) del 70%, los estimados para el costo por vida-año salvada bajo varias suposiciones de edad, sexo y estatus de fumador varió entre \$28.000 y \$72.000. Para un individuo Pi ZZ de 40 años de edad la eficacia terapéutica más baja a la cual el costo-efectividad sería comparable con el de otra intervención médica común se estimó en 30%, con un costo por vida-año salvada de \$50.000-128.000²¹. Este estudio estimó un costo de tratamiento bajo, aún luego de ajustarlo a dólares de 1990, no tomó en consideración diferencias en costos y calidad de vida entre estados de salud, y predijo un mayor incremento en la expectativa de vida y un menor costo por año de vida salvada en fumadores activos.

El estudio de Alkins y O'Malley¹⁹ se basó en la aproximación exponencial descendente de la expectativa de vida (DEALE, por sus siglas en inglés) una técnica que considera tasas constantes de mortalidad y una relación inversa entre la expectativa de vida remanente y la tasa de mortalidad anual. Tomando como base los datos del Registro del NHLBI⁷, estos autores atribuyeron un 55% de eficacia a la terapia de reemplazo endovenosa. Para individuos con deficiencia severa de AAT y un VEF₁ <50% del teórico, el estudio demostró que el costo incremental (esto es el valor adicional al costo de tratamiento usual) por año de vida salvada se estimó en \$13.971. Los cálculos de costo extendieron el costo de la terapia de reemplazo en 5 años sobre el aumento total esperado de expectativa de vida de 18 años. También, el estudio consideró solamente años/vida salvados, pero no calidad de vida y determinó los costos de la terapia de reemplazo, pero no los costos derivados del tratamiento general para la EPOC, como los fármacos para el tratamiento de la EPOC, aparte de la terapia de reemplazo.

En el estudio más reciente de costo-efectividad, Gildea y col.²⁰ condujeron análisis que difirieron de los anteriores en varios aspectos importantes. Primeramente, los autores utilizaron la simulación de Markov Monte Carlo para evaluar tres estrategias distintas: (1) no tratamiento, (2) tratamiento de por vida y (3) tratamiento hasta que el VEF₁ esté por debajo del 35%²⁰. Esta simulación utilizó varias probabilidades de eventos transitorios basados en los datos del

Registro del NHLBI, incorporando al modelo estimados conocidos de progresión de la disfunción pulmonar y tasas de mortalidad. Una de las principales variables a seguir fue años/vida ajustados por calidad de vida (QALYs, por sus siglas en inglés), una medida más exhaustiva del costo-efectividad que los años de vida salvados. El estudio también consideró el costo de otras medicaciones pulmonares utilizadas por personas con Deficiencia de AAT. La razón de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) fue de \$312.511 por QALY para la estrategia de tratamiento de reemplazo de por vida y \$207.841 por QALY para la estrategia de tratamiento de reemplazo hasta llegar a un VEF₁ <35%. Los análisis de sensibilidad mostraron que el costo anual de la terapia de reemplazo debería disminuir de \$54.765 a \$14.000 para que el ICER caiga por debajo de \$100.000. Estos resultados difieren en forma importante de los estudios previos en que el costo de la terapia de reemplazo, en un rango de condiciones plausibles, se mantiene alto y excede el costo de las intervenciones médicas comunes.

Tabla 3 Comparación de estudios de costo-efectividad de la terapia de reemplazo en la Deficiencia de AAT.							
Ref.	Historia natural	Reemplazo costo/año (EU\$)	Ponderación del tratamiento	Método de cálculo	Resultados: índices usados	Principales conclusiones	Análisis de sensibilidad
Hay y col. ²¹	Larsson ²³	30.000 (1990 \$)	Arbitraria: 0,75	Expectativa de vida: datos de la historia natural Resultados eficacia: hipotética (0-100%)	CLYS	Con eficacia de 30% el CLYC sería \$50.000-128.000, comparable a otras intervenciones médicas	Resultados más sensibles a eficacia y a suposición del costo del tratamiento
Alkins y col. ¹⁹	Registro NHLB ⁷	51.948 (1998 \$)	No incluida: 1	Expectativa de vida: DEALE Resultados eficacia: 55% (basada en datos del Registro)	ICLYS	Con eficacia de 55% el ICLYS para sujetos con VEF ₁ <50% sería \$13.971	Resultados más sensibles a eficacia y, en menor grado, suposición del costo del tratamiento
Gildea y col. ²⁰	Registro NHLB ⁷	54.765 (2001 \$)	Opinión experta basada en estadios de EPOC: I: 0,93 II: 0,75 III: 0,26	Modelo analítico de Markov validado con datos del Registro NHLBI	QALY, ICER	ICER para tratamiento de por vida por QALY ganado es \$312.511	Sin suposición. ICER baja a menos de \$100.000 si el costo del reemplazo baja a \$14.000

Ponderación del tratamiento: ajusta medidas de calidad basadas en el impacto de la enfermedad, rango de 0 (equivalente a muerte) a 1 (perfecta salud).
 DEALE = Aproximación exponencial descendente de la expectativa de vida. La expectativa de vida es inversamente proporcional a la mortalidad en 1 año (mortalidad = $-(1/t) \times \ln(\text{supervivencia al tiempo } t)$); CLYS = costo por vida/año salvada; ICLYS = incremento de costo por año-vida salvado; QALY = vida-año ajustada por calidad; ICER = proporción de costo-efectividad incremental (EU\$/QUALY).

Aunque hay varias diferencias metodológicas significativas entre estos estudios, una diferencia básica es que se supone una tasa anual de mortalidad constante, como en el método de análisis DEALE, utilizado por Alkins y col.¹⁹. En experimentos de validación se demostró que el método DEALE subestima la expectativa de vida comparado con el proceso Markov que es más exacto, particularmente en el rango inferior de las tasas de mortalidad aumentadas atribuidas a la Deficiencia de AAT y a la juventud relativa de esos pacientes²².

En conjunto, mientras los estudios disponibles de costo-efectividad de la terapia de reemplazo ofrecen una amplia gama de estimados y los resultados más recientes²⁰ sugieren un menos favorable costo-efectividad que otras intervenciones médicas más convencionales, se debe enfatizar que las consideraciones de costo-efectividad no deberían dominar la toma de decisiones para aprobar el tratamiento, especialmente dada la aparente efectividad clínica y la falta de tratamientos alternativos específicos para la Deficiencia de AAT. De hecho, toda duda surgida sobre el costo-efectividad del tratamiento de reemplazo debería animar el desarrollo de alternativas aún más clínicamente efectivas y más costo-efectivas, como se discutirá en otro artículo de esta serie.

.....
Afiliación de los autores

JK Stoller, División de Medicina, Sección de Terapia Respiratoria, Cleveland Clinic Lerner School of Medicine, Departamento de Neumonología y Medicina Intensiva, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH 44195, EU

LS Aboussouan, Departamento de Neumonología y Medicina Intensiva, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH 44195, EU

Correspondencia a: Dr. JK. Stoller, División de Medicina, Sección de Terapia Respiratoria, Cleveland Clinic Lerner School of Medicine, Departamento de Neumonología y Medicina Intensiva, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, EU; stollej@ccf.org

Traducción

Por: Sonia Iujvidin, Ph.D. Ciencias Químicas, Pro-Asociación Alfa-1 de Argentina y FundEPOC

Correo electrónico: soniadin@movi.com.ar

Colaboración: Elaine Alfonzo, Presidenta, Fundación Alfa-1 de Puerto Rico

Correo electrónico: ealfonzo@alfal.org

Con permiso de los autores y de la editorial BMJ Publishing Group

REFERENCIAS

1. Hubbard RC ,Crystal RG.Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988; 84 :52 –62.
2. Wewers MD ,Casolaro MA,Sellers SE,et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med.* 1987;316 :1055–62.
3. Barker AF ,Iwata-Morgan I,Oveson L,et al. Pharmacokinetic study of alpha-1-antitrypsin infusion in alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997;112 :607 –13.
4. Hubbard RC ,Sellers S,Czerski D,et al Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 1988; 260 :1259 –64.
5. Stoller JK ,Rouhani F,Brantly M,et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. *Chest* 2002; 122 :66 –74.
6. Dove A .Baxter/Alpha Aralast launch will ease pressure on Bayer's ProLasta production. *Health News Daily* 2003; 15:1 –10.
7. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin.The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 :49 –59.
8. Dirksen A ,Dijkman JH,Madsen F,et al.A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160 (5 Pt 1):1468 –72.
9. Seersholm N ,Wencker M,Banik N,et al. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency ?Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997;10 :2260 –3.
10. Wencker M ,Fuhrmann B,Banik N,et al. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor .*Chest* 2001;119 :737 –44.
11. Lieberman J .Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118: 1480 –5.
12. Gottlieb DJ ,Luisetti M,Stone PJ,et al. Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe alpha(1)-antitrypsin deficiency. The American-Italian AATD Study Group .*Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162 :2069 –72.
13. Stockley RA ,Bayley DL,Unsal I,et al. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 :1494 –8.
14. Stone PJ ,Morris TA,III,Franzblau C,et al. Preliminary evidence that augmentation therapy diminishes degradation of cross-linked elastin in alpha-1-antitrypsin-deficient humans. *Respiration* 1995;62 :76 –9.
15. Wencker M ,Banik N,Buhl R,et al. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group .*Eur Respir J* 1998; 11 :428 –33.
16. Stoller JK ,Fallat RJ,Schluchter MD,et al. Augmentation therapy with alpha 1-antitrypsin:patterns of use and adverse events. *Chest* 2003; 123 :1425 –34.
17. Mullins CD ,Huang X,Marchant S,et al. The direct medical costs of alpha 1-antitrypsin deficiency .*Chest* 2001; 119 :745 –52.
18. Mullins CD ,Wang J,Stoller JK. Major components of the direct medical costs of alpha 1-antitrypsin deficiency.*Chest* 2003;124 :826–31.
19. Alkins SA ,O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency ?A critical review and cost-effectiveness analysis. *Chest* 2000; 117: 875 –80.
20. Gildea TR ,Shermock KM,Singer ME,et al .Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha 1-antitrypsin deficiency.*Am J Respir Crit Care Med* 2003;167 :1387 –92.
21. Hay JW ,Robin,eds. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Public Health* 1991;81 :427 –33.
22. Beck JR ,Kassirer JP,Pauker SG.A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE ").I .Validation of the method. *Am J Med* 1982;73 :883 –8.
23. Larsson C .Natural history and life expectancy in severe alpha 1-antitrypsin deficiency, PiZ.*Acta Med Scand* 1978; 204 :345 –51.