



## ARTICULO ORIGINAL

## Protease S and Z inhibitor genotypes in the SERPINA1 gene in patients with COPD in the Republic of Panama

Lydier De Gracia<sup>1,2</sup>, Lorena Noriega<sup>3</sup>, Estefani Sánchez<sup>1</sup>, Luis Sotillo<sup>1</sup>, Aneth Samudio<sup>1</sup>, Omar Espinosa<sup>1</sup>

1. Instituto Nacional de Genética Médica y Genómica, Ciudad de la Salud, Panamá, Rep. de Panamá;

2. Universidad de Panamá, Panamá, Rep. de Panamá;

3. Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Rep. de Panamá.

Recibido: 17 de noviembre de 2024 / Aceptado: 4 de diciembre de 2025 / Publicación temprana: 21 de enero de 2025



© Autor(es) 2025. Artículo publicado con Acceso Abierto.

## Resumen

**Antecedentes:** La alfa-1-antitripsina (AAT) es una proteína que inhibe la proteasa, especialmente la tripsina. La deficiencia de AAT puede causar enfermedades pulmonares como el enfisema temprano, afectando principalmente a la población anglosajona esto se consideraba una condición rara en Panamá. Este estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de la Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina (AATD) y la frecuencia alélica, en pacientes con EPOC. Métodos: Estudio de intervención transversal, en pacientes con diagnóstico de EPOC en Panamá. Se determinaron los niveles de AAT en todos los pacientes con muestras de sangre, por nefelometría. Aquellos con niveles de AAT <math>\leq 116 \text{ mg/dL}</math> fueron sometidos a genotipificación con la prueba de PCR en tiempo real (AAT-mpx RealFast), que detecta simultáneamente los inhibidores de proteasa (PI) \*M, \*S y \*Z del gen SERPINA1. Resultados: Se incluyeron 78 pacientes, 55 (70.5%) tenían niveles de AAT <math>< 116 \text{ mg/dL}</math>. La distribución genotípica para estos fue la siguiente: PI\*MM en 15 (27.3%), PI\*MZ en 37 (67.3%), PI\*MS en 2 (3.6%), y PI\*SS en 1 (1.8%). **Conclusión:** Nuestros hallazgos demuestran que la frecuencia de AATD es baja en pacientes con EPOC. Sin embargo, tenemos una alta frecuencia del alelo heterocigoto PI\*MZ, que podría ser un factor de riesgo futuro.

## INTRODUCCION

La Alfa-1-Antitripsina (AAT) es una glicoproteína de 52 kD, principalmente sintetizada en el hígado, con una vida media en la sangre de aproximadamente 5 días. Recientemente se cumplieron 50 años de la primera descripción del déficit de alfa 1 antitripsina (AATD) por Laurell y Eriksson, quienes observaron la ausencia de la banda alfa 1 de las globulinas en las electroforesis. El conjunto de variantes es deno-

minado sistema Pi (protease inhibitor), fueron asignado las variantes con la letra del alfabeto de acuerdo a la migración electroforética del gel, llamaron PI\*M a las velocidades medias, PI\*S migración lenta y PI\*Z a la migración muy lenta, de ahí surgieron más investigaciones las cuales el alelo normal, presente en más del 85% de los individuos, se denomina M y los mutantes más frecuentes S y Z. Hoy actualmente las variantes heterocigotas son las más comunes ya descritas. Su función principal es inhibir la elastasa neutrofílica (NE) en el pulmón, protegiendo así el tejido pulmonar de la degradación proteolítica. La Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina (AATD) es un trastorno autosómico codominante que ocurre con mayor frecuencia en la edad adulta. La AATD es causada por Variantes en el gen SERPINA1, ubicado en el brazo largo del cromosoma 14 (14q32.1). Las variantes más comunes son las variantes Z y S, causadas por la sustitución del ácido glutámico por lisina o valina, en las posiciones 342 y 264 del polipéptido respectivamente.

Hasta la fecha se han identificado más de 120 variantes, pero las más comunes son PI\*Z y PI\*S. Los portadores de AATD tienen un mayor riesgo de sufrir enfisema temprano y posteriormente enferme-

## Autor corresponsal

Lydier De Gracia

## Email

lynic4@gmail.com

**Palabras clave:** alfa-1-antitripsina, EPOC, deficiencia de alfa-1-antitripsina, serpin1, alelos.

**Aspectos bioéticos:** Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Los autores declaran que se siguió las normas institucionales éticas.

**Financiamiento:** Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la elaboración de este trabajo.

**Licencia y distribución:** Publicado por Infomedic International bajo Licencia Creative Commons 4.0 (CC-BY-NC-ND).

**DOI:** 10.37980/im.journal.ggcl.es.20242380

dad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [6]. A pesar de la escasa información epidemiológica en todo el mundo, varios estudios han demostrado que la AATD es relativamente común entre los europeos, y su frecuencia puede ser de 2,000 a 4,000 personas [7, 8, 9]. Según los estudios, los pacientes con AATD pueden experimentar una limitación significativa del flujo de aire sin obstrucción de las vías respiratorias, y es frecuentemente mayor que su historial de tabaquismo. Solo entre el 15 y el 30% de los fumadores experimentan EPOC [10,11]. Las exposiciones de riesgo también pueden afectar la función pulmonar en pacientes con AATD encontrada en pacientes con EPOC (fumar, exposiciones ambientales, exposición a biomasa, edad y función pulmonar basal) [11].

Algunos problemas inherentes incluyen la dificultad para entender las variantes genéticas y su relevancia; se necesitan nuevos enfoques en el diseño e

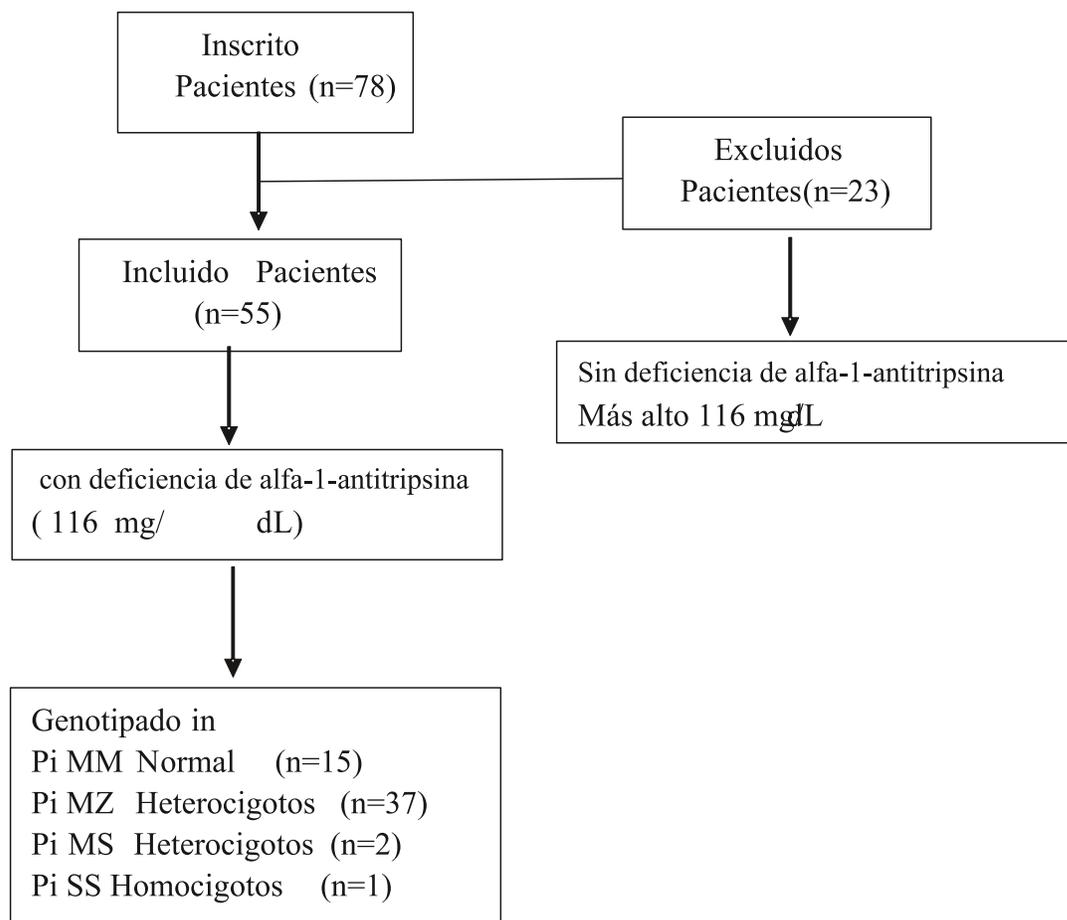
implementación de ensayos clínicos, como estrategias de silenciamiento génico. El hecho de que la población panameña sea étnicamente diversa, incluyendo inmigrantes de países europeos donde la frecuencia de alelos implicados en cambios pulmonares tempranos es alta, sugiere que la AATD está subdiagnosticada en Panamá. A pesar de que la prevalencia calculada para la EPOC en Panamá es del 4.4% [12], la prevalencia de AATD en esta población aún es desconocida y durante años no se consideró que estuviera afectando a nuestra población. Realizamos este estudio con la intención de conocer la prevalencia de AATD, así como la frecuencia de alelos, en pacientes diagnosticados con EPOC en Panamá.

## METODOS

### Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio de intervención transversal en pacientes con diagnóstico previo de EPOC,

**Imagen 1.** Diagrama de detección de la deficiencia de alfa-1-antitripsina (AAT) y distribución del genotipo. Pi: inhibidor de la proteasa.



que estaban en seguimiento en el departamento de neumología del Hospital Dr. Arnulfo Arias Madrid; este es un hospital general de referencia nacional, perteneciente a la Caja de Seguro Social, ubicado en la Ciudad de Panamá. El estudio fue evaluado, aprobado y registrado por el Comité de Ética del Hospital Dr. Arnulfo Arias Madrid, bajo el número CBI-CHDrAAM-141-2022.

### Pacientes

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con un diagnóstico establecido de EPOC, mediante evaluación clínica y espirometría simple y broncodilatadora, realizada por un especialista en neumología. Los pacientes fueron reclutados en la sección de consultas externas del departamento de neumología del hospital.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años y con diagnóstico clínico de EPOC/ déficit enzimático de AA y se excluyeron a los pacientes oncológicos, así como a aquellos con inmunosupresión debido a medicamentos u otras causas, proceso infeccioso agudo y cualquier condición que pudiera dificultar la comprensión del estudio, ya sea por enfermedad neurológica o psiquiátrica, o barreras idiomáticas. Después del consentimiento informado, se cuestionó y verificó el expediente clínico, en cuanto a la edad, sexo, etnia, provincia de origen y exposición al riesgo (tabaquismo, biomasa u otras exposiciones ambientales u ocupacionales).

### Determinación de la concentración sérica de la Alfa-1-Antitripsina (AAT)

Se obtuvieron 10 ml de sangre venosa y se distribuyeron de la siguiente manera: 4 ml de sangre entera y 6 ml de suero. Se realizó una determinación inicial de los niveles de AAT en suero en esta muestra. Los niveles de AAT se determinaron a través de la técnica de nefelometría de Siemens. Se utilizaron controles internos de prueba para validar los valores de AAT medidos en suero, y se consideró un punto de corte para los valores normales de AAT (116 - 220 mg/dL). Posteriormente, en caso de encontrar niveles de AAT en suero <116 mg/dL, se realizó la genotipificación (Figura 1).

### Aislamiento de ADN y genotipado de AAT.

Para la extracción de ADN se utilizó sangre total extraída con EDTA; el ADN se extrajo con un kit de extracción de ADN sanguíneo NucleoSpin MACHE-REY-NAGEL [13], siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la identificación de los alelos S y Z en los exones 3 y 5, en los fragmentos de 145 pb y 153 pb del gen SERPINA1 respectivamente, se uti-

lizaron pruebas de genotipado SNP por PCR en tiempo real AAT mpx RealFast™ Assay (ViennaLab Diagnostics) [14], que resultó rápida y precisa para la detección simultánea de las variantes \*S y \*Z del inhibidor de la proteasa (IP). Además, se utilizaron controles para el genotipo normal (WT-Control) y el homocigoto mutado (MUT-Control).

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Se calcularon la media o la mediana, con su valor de dispersión para las variables cuantitativas, y las frecuencias absolutas y relativas para las variables cuantitativas.

Las diferencias entre variables categóricas entre las variantes y las variables de sexo, edad, origen y tabaquismo, se calcularon mediante la  $\chi^2$  (chi-cuadrado) para el cruce entre dos variables cualitativas [15].

### RESULTADOS

Se incluyeron 78 pacientes con EPOC diagnosticada. Se halló AAT inferior a 116 mg/dl en 55 pacientes, a los que se sometió a genotipado (Figura 1). Las características de los 55 pacientes se muestran en la (Tabla N°1). La mediana de edad fue de 65 años con una desviación estándar de  $\pm 15.5$ , el 56.4 % eran masculino.

El 49.1 % se identificó como hispano y el 30.9 % como negro. El 58.1% provenía de la provincia de Panamá, seguida de la provincia de Colón con el 10.9%. En cuanto a la exposición de riesgo, el 58.2 % refirió exposición a biomasa y el 25.4 % historia de tabaquismo activo. (Tabla 1).

La distribución del genotipo fue la siguiente: Pi\*MM con el 27.3% (15/55) de los pacientes, el alelo Pi\*MZ con el 67.3% (37/55), Pi\*MS con el 3.6% (2/55) y Pi\*SS con el 1.8% de la muestra total (1/55).

En la (Tabla 2) se muestran las características demográficas estratificadas por genotipo. En el estudio, la prevalencia general de DAAT en la población panameña fue de 0.7%, y el genotipo con mayor prevalencia fue Pi\*MZ. Al analizar las características de sexo, edad y etnia, observamos que los pacientes con deficiencia se caracterizaron por una tendencia al genotipo Pi\*MZ, en comparación con los pacientes con genotipo leve o no deficiente (Pi\*MM respectivamente) ( $p = >0,005$ ).

Tras ajustar las variables asociadas de exposiciones al riesgo, de forma independiente al genotipo, se pudo observar que los expuestos a biomasa

**Tabla 1.** Características de los pacientes con EPOC y disminución de la TAA.

| Característica                  | Paciente con EPOC (N = 55) |
|---------------------------------|----------------------------|
| Género, n (%)                   |                            |
| <b>Hembra</b>                   | 24 (43.6)                  |
| <b>Masculino</b>                | 31 (56.4)                  |
| Edad mediana (RIC)              |                            |
| <b>Edad/año</b>                 | 65 (12)                    |
| Etnia, n (%)                    |                            |
| <b>Asiático</b>                 | 1 (1.8)                    |
| <b>Caucásico</b>                | 7 (12.7)                   |
| <b>Hispanico</b>                | 27 (49.1)                  |
| <b>Negro</b>                    | 17 (30.9)                  |
| <b>Población Nativa</b>         | 3 (5.5)                    |
| Distribución geográfica n (%)   |                            |
| <b>Chiriquí</b>                 | 2 (3.6)                    |
| <b>Coclé</b>                    | 2 (3.6)                    |
| <b>Colón</b>                    | 6 (10.9)                   |
| <b>Darién</b>                   | 1 (1.8)                    |
| <b>Herrero</b>                  | 4 (7.2)                    |
| <b>Los santos</b>               | 3 (5.4)                    |
| <b>Panamá</b>                   | 32 (58.1)                  |
| <b>Veraguas</b>                 | 4 (7.2)                    |
| Exposición al riesgo n (%)      |                            |
| <b>Tabaquismo</b>               | 14 (25.4)                  |
| <b>Exposición a la biomasa</b>  | 32 (58.2)                  |
| <b>Exposiciones ambientales</b> | 9(15.4)                    |

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Valores expresados con n (%) y Mediana (RIC).

tenían mayor probabilidad de tener el genotipo Pi\*MZ (75.6%,  $p = 0,003$ ). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la exposición ambiental y los antecedentes de tabaquismo entre los genotipos de los pacientes.

En los pacientes con resultados disponibles, los niveles séricos de AAT estuvieron por debajo del rango tratable en el caso de los genotipos observados, en comparación con los pacientes sin la enfermedad ( $p = <0,001$ ).

## DISCUSION

La prevalencia de la EPOC ha mostrado un aumento a nivel mundial, pero en el estudio de prevalencia nacional en Panamá, se reportó una de las prevalencias más bajas de la región, con un 4.4% (IC 3.1-5.8) [16, 17], Los factores de riesgo globales para la EPOC siguen siendo factores ambientales, especialmente la exposición al tabaco; en los países latinoamericanos, la exposición a biomasa, como las partículas del humo que se produce al quemar biocombustibles, como madera, estiércol animal o residuos de cultivos, sigue siendo un factor de riesgo importante. El factor genérico más frecuente para desarrollar la enfermedad es la deficiencia de alfa 1-antitripsina AATD [18], que tiene una baja prevalencia. En este estudio, buscamos identificar las deficiencias y genotipos más frecuentes en nuestra población. Para detectar la deficiencia, utilizamos el valor sérico de AAT de 116 mg/dl, que correspondía al valor máximo del rango de intervalo de confianza, medido por nefelometría [19]; esto se hizo para identificar a pacientes con AATD grave, así como a pacientes con AATD moderada y leve.

A nivel mundial, la prevalencia de AATD se estima entre 0.06% en Asia Oriental y 7.4% en países del sur de Europa [20, 21]. En nuestro estudio, encontramos una prevalencia del 0.7%, que se encuentra dentro de los rangos bajos, y es similar a otros países de la región; Brasil tiene una prevalencia del 2.8%, principalmente del genotipo Pi\*ZZ, Argentina tiene una prevalencia del 1.29%, principalmente del genotipo Pi\*ZZ [22], y Colombia tiene una prevalencia del 0.69%, principalmente del genotipo Pi\*MS [23]. En contraste con otros estudios latinoamericanos, en los que los genotipos más comunes fueron Pi\*ZZ y Pi\*ZS, nuestro caso correspondió a un paciente con el genotipo Pi\*SS [16, 16, 19], Además, el genotipo que encontramos con más frecuencia fue el heterocigoto Pi\*MZ, que corresponde a la variante más frecuente a nivel mundial, alrededor del 20%. En nuestro caso, fue del 67.2%, lo cual es mucho más alto de lo que se ha reportado a nivel mundial. Estos estaban principalmente asociados con pacientes expuestos a biomasa, lo que podría representar un riesgo para un aumento futuro en los casos.

Se describe que la población heterocigoto Pi\*MZ tiene un riesgo mayor de deterioro en la función pulmonar y un mayor riesgo de padecer EPOC grave. Sin embargo, no se han alcanzado conclusiones sobre la utilidad o beneficio de un tratamiento específico. También se ha informado que las variantes heterocigotas están asociadas con otras enferme-

Tabla 2. Características demográficas de un subgrupo de 55 pacientes con EPOC con niveles séricos elevados de alfa 1-antitripsina < 116 mg/dL, por genotipo.

| Característica                     | Genotipado  |         |             |         | p*      |
|------------------------------------|-------------|---------|-------------|---------|---------|
|                                    | Pi*MM       | Pi*MS   | Pi*MZ       | Pi*SS   |         |
| Pacientes, n (%)                   | 15(27.4)    | 2 (3.6) | 37 (67.2)   | 1 (1.8) | N/A     |
| Género masculino, n (%)            | 7 (22.6)    | -       | 23 (74.2)   | 1(3.2)  | 0.136   |
| Edad, años                         | 64.1 ± 10.9 | 61      | 64,4 ± 4,1  | 69      | 0.413   |
| Hispanos n (%)                     | 7 (25.9)    | 2 (7.4) | 18 (66.6)   | -       | 0.596   |
| Exposición a biomasa n (%)         | 4 (26.6)    | -       | 28 (75.6)   | -       | 0.003*  |
| Otras partículas ambientales m (%) | 3 (20.0)    | 2 (3.6) | 3 (8.1)     | 1 (1.8) | 0.178   |
| Tabaquismo m (%)                   | 8 (53.3)    | -       | 6 (10.9)    | -       | 0.127   |
| Suero AAT, mg/dL                   | 94,6 ± 12,0 | 99      | 80,7 ± 11,5 | 90      | <0 .001 |

Pi\*: inhibidor de la proteasa. Valores expresados como media ± DE, n (%) y \*P<0,05.

dades extrapulmonares, como enfermedades hepáticas. Es importante señalar que la exposición a biomasa se considera la segunda causa de EPOC, después del tabaquismo.

En este estudio, comparamos si la edad, el género y la etnia de los pacientes estaban asociados con las variantes. No encontramos diferencias significativas en las variables; esto se debe probablemente a que la gravedad de la enfermedad no afecta significativamente a las variables, y en cambio depende en gran medida del alto riesgo de exposición que uno pueda tener. Este fue el primer estudio realizado en pacientes con EPOC para evaluar la deficiencia de alfa 1-antitripsina y sus genotipos en la República de Panamá.

Todos los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles en el artículo. Información adicional está disponible por solicitud razonable al autor correspondiente.

Muestra la presencia de genotipos heterocigotos en 2/3 de la población estudiada, lo cual es una contribución significativa para entender esta enfermedad en nuestro país. La principal limitación del estudio fue que se realizó en pacientes con seguridad social, recibidos en un hospital en la ciudad capital, lo cual no representa a la población total del país. Por esta razón, se recomienda extender el análisis a poblaciones de todo el país con exposiciones ambientales variables, y con etnias como los pueblos indígenas nativos para tener un entendimiento más completo de nuestro país. Sería valioso estudiar la relación entre la función pulmonar y la función hepática en pacientes heterocigotos Pi\*MZ, que fueron los más frecuentes en nuestro país.

## CONCLUSION

La prevalencia de alfa 1-antitripsina en la Ciudad de Panamá es baja y similar a lo reportado en la región. El genotipo homocigoto más frecuente fue Pi\*SS, y el genotipo heterocigoto fue Pi\*MZ, que estaba más asociado con la exposición a biomasa. Por lo tanto, **se necesitan nuevas estrategias** para mejorar la detección, especialmente, porque la evidencia disponible respalda la eficacia clínica de la terapia de aumento y actualmente, se están investigando nuevas terapias alternativas.

## Reconocimientos

Acknowledgments to Scientific Instruments S.A, for their contribution of the NucleoSpin blood DNA and real AAT mpx RealFast™ ViennaLab Diagnostics kits. *Laboratorio de NUX* for their support in their facilities. To the Pneumology Department of the *Hospital Dr. Arnulfo Arias Madrid* and the *Caja de Seguro Social* for the enrollment of COPD patients. To the genetics lab of the *Hospital Dr. Arnulfo Arias Madrid* and the *Caja de Seguro Social* for their technical support in the performance of lab measurements. The research paper was presented as a research paper for the master's degree in molecular biology of the *Universidad de Panamá* in 2024, a poster presentation at the *Primer Congreso Iberoamericano de Genética Médica y Medicina Genómica 2023*, and the *Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) 2024* congress.

## Authors' contributions

LDG: Research protocol conceptualization and construction, sample collection and analysis, data analysis, manuscript writing. LN: Protocol review and correction, enrollment of patients with COPD, Data analysis review, manuscript correction, review

and writing. ES: Test standardization and sample analysis. LS: Protocol review and correction. AS: Research protocol conceptualization and correction. OE: Research paper conceptualization and writing, and data analysis.

### Conflict of interests / Recognition

All of the authors declare having participated in the design, execution, and analysis of the article, and having approved the final version.

### REFERENCIAS

- [1] Hatipoğlu U, Stoller JK.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):487–504. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.011>
- [2] Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645–59. <https://doi.org/10.1157/13095974>
- [3] Janoff A. Elastases and emphysema: Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:417–33.
- [4] Falfán R, Silva I, Pérez G, Camarena A, Morales F, Montaña M, et al. Bases genéticas y moleculares de alfa-1 antitripsina (SERPINA1) y su papel en la EPOC. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2009;22(2):124–36.
- [5] Stockley RA. The pathogenesis of chronic obstructive lung diseases: implications for therapy. *QJM*. 1995;141–6.
- [6] Martínez Luna M, Rojas Granados A, Lázaro Pacheco RI, Meza Alvarado JI. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Rev Fac Med (Mex)*. 2021;63(3):28–35. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.3.06>
- [7] Blanco I, de Serres FJ. Números estimados y prevalencia de los alelos PIS y PIZ de la deficiencia de alfa-1-antitripsina en países europeos. *Eur Respir J*. 2006;77–84.
- [8] de Serres F, Blanco I. Papel de la alfa-1 antitripsina en la salud y la enfermedad humanas. *Rev Med Interna Blackwell Publ Ltd*. 2014;12239. <https://doi.org/10.1111/joim.12239>
- [9] Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Frecuencia del gen alfa-1 antitripsina PiZ y números del genotipo PiZZ en todo el mundo: una actualización. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:561–9. <https://doi.org/10.2147/COPD.S125389>
- [10] Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary. *Eur Respir J*. 2004;23:932–46. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
- [11] Needham M, Stockley RA.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*. 2004;59:441–5. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.006510>
- [12] Noriega-Aguirre LI, Méndez J, Trujillo A. Prevalence and characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in Panama Republic. *Neumol Cir Torax*. 2021.
- [13] Gillespie D, Vogelstein B. Preparative and analytical purification of DNA from agarose. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979;76:615–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.2.615>
- [14] ViennaLab Diagnostics GmbH. AAT mpx Real-Fast™ Assay. Vienna, Austria; 2020.
- [15] Menga G, Fernandez Acquier M, Echazarreta AL, Sorroche PB, Lorenzon MV, Fernández ME, et al. Prevalencia de déficit de alfa-1 antitripsina en pacientes con EPOC en Argentina. *Arch Bronconeumol*. 2020;571–7. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.11.010>
- [16] Noriega-Aguirre LI, Méndez J, Trujillo A. Prevalence and characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in Panama Republic. *Neumol Cir Torax*. 2021.
- [17] López Varela MV, Muiño A, Pérez Padilla R, Jardim JR, Tálamo C, Montes de Oca M, et al. Tratamiento de la EPOC en 5 ciudades de América Latina: estudio PLATINO. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:58–64. <https://doi.org/10.1157/13115743>
- [18] American Thoracic Society/European Respiratory Society. Estándares para el diagnóstico y el tratamiento de personas con deficiencia de alfa-1 antitripsina. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818–900. <https://doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>

- [19] Stoller JK, Aboussouan LS. Una revisión de la deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):246–59. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1428CI>
- [20] Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2016;42(5):311–6. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000180>
- [21] Luisetti M, Massi G, Massobrio M, Guarraci P, Menchicchi FM, Beccaria M, et al. A national program for detection of alpha 1-antitrypsin deficiency in Italy. *Respir Med.* 1999;169–72. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(99\)90003-3](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(99)90003-3)
- [22] Menga G, Acquier MF, Echazarreta AL, Sorroche PB, Lorenzon MV, Fernández ME, et al. Prevalencia de deficiencia de Alfa-1 antitripsina en pacientes con EPOC en Argentina. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(9). <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.11.010>
- [23] Alí-Munive A, Leidy P, Proaños NJ, Pedrozo-Pupo J, Giraldo A, Cano D, et al. Prevalence of genetic mutations in alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) in patients with COPD in Colombia. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):156. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02453-0>
- [24] Strange C, Ashry HS. COPD in individuals with the Pi\**MZ* alpha-1 antitrypsin genotype. *Eur Respir Rev.* 2017;26:146. <https://doi.org/10.1183/16000617.0068-2017>
- [25] Calero Acuña C, López Ramírez C, Represas Represas C, Priegue Carrera A, Casamor R, Fernández Villar A, et al. Evaluación de la exposición a factores de riesgo alternativos al tabaco en la EPOC en Neumosur. *Rev Esp Patol Torac.* 2015;27:195–200.
- [26] Stoller JK, Aboussouan LS. Deficiencia de alfa1-antitripsina. *Lancet.* 2005;2225–36.
- [27] Marmerpaul D, Hurtubise E. Nephelometric and turbidimetric immunoassay. In: *Immunoassay.* 1996. p. 363–87. <https://doi.org/10.1016/B978-012214730-2/50018-2>
- [28] Alí-Munive A, Leidy P, Proaños NJ, Pedrozo-Pupo J, Giraldo A, Cano D, et al. Prevalence of genetic mutations in alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) in patients with COPD in Colombia. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):156. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02453-0>
- [29] Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Cambio en la función pulmonar y la morbilidad por EPOC en heterocigotos para alfa1-antitripsina MZ: un estudio longitudinal. *Ann Intern Med.* 2002;136(4):270–9.
- [30] Bartels CL, Marchetti AL, Highsmith EW, Tsongalis GJ. Detección por PCR en tiempo real de las variantes PIZ y PIS asociadas con la deficiencia de alfa-1 antitripsina. *Am J Transl Res.* 2009;1(4):406–11.
- [31] Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Guía para el diagnóstico y manejo del déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(12):645–59. <https://doi.org/10.1157/13095974>
- [32] Blanco I, de Serres FJ, Cárcaba V, Lara B, Fernández-Bustillo E. Distribución de frecuencias de los genes PIZ y PIS utilizando mapas mundiales. *Hepat Mon.* 2012;12(10):e7434.
- [33] García-Palenzuela R, Timiraos Carrasco R, Gómez-Besteiro MI, Lavia G, Lago Pose M, Lara B. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency in COPD patients in primary care. *Arch Bronconeumol.* 2017;43:289–94