

## ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON GENOTIPO MZ Y SU PREVALENCIA EN UNA CONSULTA MONOGRÁFICA DE DAAT (DAAT)

M.G. Hurtado Gañán<sup>1</sup>, R. Ayerbe García<sup>1</sup>, C. Benito Bernáldez<sup>1</sup>, V. Almadana Pacheco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

### RESUMEN

**Introducción:** el déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT), se trata de una enfermedad genética capaz de producir enfermedad hepática y pulmonar. Existen distintos genotipos, en función de los cuales se produce mayor o menor expresión de la enfermedad. Dentro de ellos existen dudas sobre el riesgo de presentar afectación pulmonar en los individuos con genotipo Pi\*MZ.

**Objetivo:** evaluar la prevalencia de genotipo Pi\*MZ en una consulta monográfica de DAAT, así como las características clínicas y funcionales de estos pacientes, además de evaluar si la exposición al tabaco influye en estas mediante desarrollo de EPOC.

**Método:** estudio descriptivo prospectivo de pacientes y familiares que acuden a consulta monográfica de DAAT entre 2021 y 2023. Se han revisado características demográficas, pruebas radiológicas y funcionales de los mismos.

**Resultados:** se han evaluado 186 sujetos. La prevalencia de genotipo Pi\*MZ ha sido del 24% (82% del cribado familiar). El grupo con genotipo Pi\*MZ ha presentado una edad media de 49±17 años, fumadores en el 80% de los casos y con diagnóstico de EPOC en el 17,8%, la mayoría en grado moderado (62,5%) y GOLD A (50%).

**Conclusiones:** la prevalencia de genotipo Pi\*MZ en la consulta DAAT es considerable, siendo la mayoría de los casos diagnosticados en relación al cribado familiar. En nuestra muestra, el diagnóstico de EPOC ha sido mayor que en la población general, remarcando la importancia de realizar una evaluación funcional respiratoria al momento del diagnóstico del déficit de cara a mejorar el cribado de esta enfermedad en pacientes con riesgo potencial.

**Palabras clave:** Déficit de alfa 1 antitripsina, Pi\*MZ, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ANALYSIS OF THE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH THE MZ GENOTYPE AND THEIR PREVALENCIA IN A SPECIALIST AATD CLINIC (AATD)

### ABSTRACT

**Introduction:** Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a genetic disorder that can lead to liver and lung disease. There are different genotypes, which determine the severity of the condition. Among these, there is uncertainty regarding the risk of lung involvement in individuals with the pi\*MZ genotype.

**Objective:** to assess the prevalence of the Pi\*MZ genotype in a specialist AATD clinic, as well as the clinical and functional characteristics of these patients, and to determine whether exposure to tobacco influences these characteristics through the development of COPD.

**Method:** a prospective descriptive study of patients and their relatives attending a specialist AATD clinic between 2021 and 2023. Their demographic characteristics, radiological findings and functional test results were reviewed.

**Results:** 186 subjects were assessed. The prevalence of the Pi\*MZ genotype was 24% (82% of those screened through family screening). The group with the Pi\*MZ genotype had a mean age of 49±17 years, with 80% being smokers and 17.8% diagnosed with COPD, the majority of whom had moderate disease (62.5%) and GOLD stage A (50%).

**Conclusions:** The prevalence of the Pi\*MZ genotype in the AATD clinic is considerable, with the majority of cases being diagnosed through family screening. In our sample, the diagnosis of COPD was higher than in the general population, highlighting the importance of carrying out respiratory function testing at the time of diagnosis of the deficiency in order to improve screening for this disease in patients at potential risk.

**Keywords:** Alpha-1 antitrypsin deficiency, Pi\*MZ, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease.

### INTRODUCCIÓN

El déficit de alfa1 antitripsina (DAAT) es una enfermedad genética de herencia autosómica codominante que puede condicionar la aparición de enfermedad hepática y pulmonar. A pesar de su potencial mortalidad en adul-

tos, continúa presentando un elevado índice de infra-diagnóstico<sup>1</sup>.

Se han descrito muchas mutaciones del gen SERPINA 1, lo que ha dado lugar a más de 500 variantes alélicas con distinta significación clínica<sup>2</sup>. El alelo normal es el M y los alelos deficitarios graves más frecuentes son el Z, defi-

Recibido: 08.10.2025 Aceptado: 16.02.2026

Dra. María Guadalupe Hurtado Gañán  
[lupehur@gmail.com](mailto:lupehur@gmail.com)

ciencia más grave con niveles de alfa-1 en plasma del 10 - 20% de los normales y el S que cursa con deficiencias leves del 60 - 80% del valor normal.

Según datos actualizados del registro europeo EARCO (European Alpha-1 antitrypsin Deficiency Research Collaboration) la frecuencia de los distintos genotipos en España es 44,7% para el Pi\*ZZ, 40% para el Pi\*SZ, 7,2% para el Pi\*SS y del 7,9% para otros genotipos. Registros previos estimaban una frecuencia de 1 cada 39 individuos para el MZ (1.000.000 sujetos en España), 1 cada 245 el SZ (40.000 sujetos en España) y 1 cada 3.344 el ZZ (14.000 sujetos en España), lo que pone en evidencia el elevado infradiagnóstico en nuestro medio<sup>3-6</sup>.

En cuanto a la afectación pulmonar, aunque el DAAT grave es una causa conocida de enfisema, se reconoce que deben coexistir factores ambientales, concretamente, el tabaquismo activo para que se desarrolle la EPOC. Pero no en todos los genotipos se va a ver aumentado el riesgo de enfermedad, siendo el genotipo Pi\*ZZ y nulo aquellos de mayor riesgo para desarrollo de enfermedad pulmonar.

En este contexto, el riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar en el genotipo Pi\*MZ resulta controvertido. Dado que se trata de uno de los genotipos los más prevalentes en la población general, determinar su posible papel en el desarrollo de alteraciones respiratorias tendría un notable impacto en Salud Pública. Los estudios que se han realizado hasta la fecha arrojan resultados discordantes sobre esta asociación y si es necesaria la aparición de otros factores condicionantes. Existen diferentes estudios publicados en los que sí se muestra asociación con la presencia de este genotipo y alteraciones funcionales y radiológicas (presencia de enfisema en las pruebas radiológicas). En este sentido, el tabaquismo parece desempeñar un papel determinante, ya que aquellos individuos Pi\*MZ y fumadores sí presentan más riesgo de desarrollar EPOC frente a aquellos no fumadores. De hecho, en un estudio familiar donde todos los individuos estuvieron expuestos a la misma carga de tabaco, se observó que aquellos con genotipo PiMZ tenían mayor obstrucción al flujo aéreo respecto a los sanos<sup>7-9</sup>.

Por el contrario, en otras series publicadas, no parece existir un incremento del riesgo de desarrollo de alteraciones funcionales respiratorias en los sujetos con genotipo pi\*MZ en comparación con aquellos pi\*MM, aunque en concordancia con los estudios previamente comentados, sí que señalan la relevancia del tabaquismo en el desarrollo de dichas alteraciones<sup>10</sup>.

Asimismo, existen pocos estudios que analicen de

manera específica las características de aquellos pacientes que presentan genotipo pi\*MZ y EPOC, sin esclarecer si presentan un deterioro acelerado de la función pulmonar o a una aparición precoz de las alteraciones y cuál es el papel del tabaquismo en las mismas<sup>10-13</sup>.

Por todo ello, el objetivo del presente estudio fue analizar la prevalencia y describir las características basales y la posible afectación pulmonar (radiológica y pulmonar) de sujetos Pi\*MZ valorados en una consulta monográfica de DAAT, así como determinar la influencia del hábito tabáquico.

## PACIENTES Y MÉTODOS

**Población de Estudio:** sujetos evaluados en la consulta monográfica de DAAT, tanto casos índices como casos evaluados en cribado familiar de pacientes con algún alelo Z en su genotipo. Posteriormente, se han seleccionado aquellos con genotipo pi\*MZ para el estudio de sus características basales y aquellas relacionadas con la posible afectación a nivel hepático y pulmonar.

**Metodología:** estudio observacional prospectivo, según recomendaciones STROBE, de sujetos que acuden a consulta monográfica de DAAT entre enero de 2021 y diciembre de 2023.

✓ Criterios de inclusión: mayor de edad y firma de consentimiento informado (CI). Presentar genotipo pi\*MZ.

✓ Criterios de exclusión: negativa a participar en el estudio.

✓ Se realiza extracción sanguínea inicial para medir los niveles de alfa 1 antitripsina y proteína C reactiva (PCR) y establecer la concordancia entre los niveles cuantitativos de la proteína en sangre y el genotipo obtenido. El análisis se realiza por nefelometría, mediante el equipo Atellica Neph 630 Siemens, con una sensibilidad de 0,047 g/L. Se consideraron anormales valores de alfa 1 antitripsina por debajo de 116 mg/DL y para PCR por encima de 5 mg/DL.

✓ Genotipado en muestras de saliva con el A1AT Genotyping Test desarrollado por Progenika Biopharma, de Grifols. Este es un test de diagnóstico in vitro cualitativo, basado en reacción en cadena de polimerasa e hibridación que permite la identificación y genotipado simultáneo de los alelos S, Z y otras 12 variantes de deficiencia del gen SERPINA1 (I, Mprocida, Mmalton, Siyama, Q0granite falls, Q0west, Q0bellingham, F, Plowell, Q0mattawa, Q0clayton, Mheerlen); utiliza la tecnología xMAP de Luminex.

✓ Las muestras genéticas de saliva obtenidas mediante una torunda (técnica conocida como hisopado salivar), se envían por correo postal en un sobre

preferenciado, proporcionado por REDAAT/Grifols, al laboratorio de Diagnóstico Clínico de Progenika Biopharma.

√ Cuando el genotipo de la muestra no permite explicar la clínica del paciente en relación con el DAAT, se procede a la secuenciación completa del gen SERPINA1 mediante NGS (Next Generation Sequencing) utilizando la tecnología de Illumina®. También se ha llevado a cabo la secuenciación completa del gen SERPINA1 en aquellos casos en los que existían situaciones clínicas que pudiesen influir en los niveles de AAT o produjesen alteraciones en los reactantes de fase aguda (ejemplo: enfermedades proinflamatorias, cáncer, etc).

√ Se seleccionaron aquellos pacientes con genotipo pi\*MZ, posteriormente, se recogieron datos de niveles de alfa1, PCR, tabaquismo, comorbilidades y función pulmonar. Para el diagnóstico de EPOC se han seguido los criterios de la GOLD teniendo en cuenta FEV1/FVC <0,7. En aquellos casos con FEV1/FVC <0,7 o valores de difusión de monóxido de carbono <80% se ha solicitado tomografía axial computerizada para completar la valoración de posible enfisema.

√ Para la realización de la espirometría se ha empleado un espirómetro Jaeger Viasys Mastercope (Alemania) y se han seguido las recomendaciones de la última normativa SEPAR para realización de espirometría y para el diagnóstico de EPOC. La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) se ha determinado por la técnica de respiración única ajustando el valor a la hemoglobina del paciente, con equipo Jaeger modelo MS-PFT (Alemania). Los resultados de las pruebas funcionales realizadas se han expresado como valores absolutos y porcentajes de los valores predichos de normalidad.

√ Tamaño muestral: para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado una calculadora del tamaño muestral de Question Pro. Para ello, se tuvo en cuenta la prevalencia del genotipo MZ en España, estimada es 1/30 sujetos (referencia3-5. Siendo la población en nuestra área de referencia de unos 450.000 habitantes, la prevalencia esperada en el área sería de unos 15.000 habitantes. Teniendo en cuenta una desviación estándar de 5%, un nivel de confianza de 95% y un límite de error muestral de un 1%, el tamaño muestral necesario sería de unos 95 pacientes.

√ Análisis estadístico: se realizará con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 29. Para el análisis descriptivo se calculará la frecuencia (n) y porcentaje (%) para las variables categóricas y los valores medios, desviación típica (D.T.) y percentiles para las variables cuantitativas.

√ Comité de Ética y Consentimiento Informado: el estudio se ha diseñado de acuerdo con el Real Decreto 1090/2015 y con la ley de investigación biomédica de 2017,

y cumple con la Declaración de Helsinki y la ley orgánica de protección de datos personales y garantía de derechos digitales 3/2018, de 5 de diciembre. Sólo se han incluido pacientes que acepten su participación, previa firma de consentimiento informado el cual es obligado para el estudio genético. El proyecto se ha presentado y ha sido aceptado por el Comité Ético y de Investigación Clínica de nuestro centro (código SICEIA-2024-000332).

## RESULTADOS

Para analizar aquellos casos con genotipo PiMZ partimos de un total de 186 sujetos valorados en consulta de DAAT, ya fuera como casos índices (52%) o en contexto de un cribado familiar (48%). Ningún paciente rechazó participar en el estudio.

Se ha obtenido la siguiente distribución según genotipo 67 PiMM, 45 PiMZ, 43 PiMS, 10 PiSZ, 6 PiSS, 6 PiZZ y 9 variantes raras, en la **figura 1** se detallan los porcentajes.

PORCENTAJE Y DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DAAT

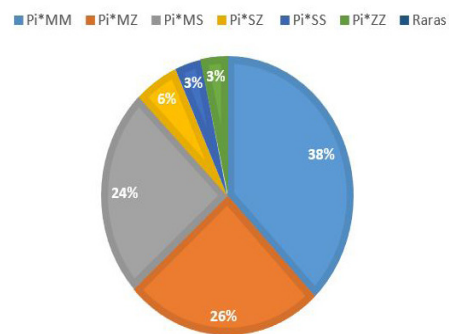


Figura 1. Porcentaje y distribución de genotipos valorados en la consulta de déficits Alfa 1 Antitripsina.

Se ha encontrado genotipo PiMZ en 45 sujetos (representando un 24% del total de sujetos valorados en la consulta). Un 80% de estos casos se han reclutado a partir del estudio de cribado familiar (36 casos). Tienen una edad media de 49 años±17 años, siendo fumadores el 80% de ellos, con una carga tabáquica acumulada de 26 paquetes/año y unas cifras medias de alfa1 antitripsina de 82 mg/dl, se muestran las características basales en la **tabla 1**.

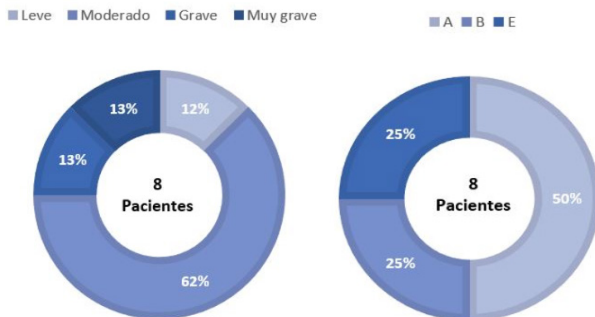
**TABLA 1.** Caracterización de la muestra y comorbilidades.

Muestra	45 pacientes
Edad (años)	49±17
Sexo (mujeres)	31 (68,9)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,3±3,91
Fumadores	27 (60)
IPA (paquetes-año)	26±20
AAT (mg/dl)	82±12,9
PCR (mg/dl)	1,8±1,8
Enfermedad hepática	4 (8,9)
Índice Charlson	0,61±1,35
FEV1 (ml)	2.945±1.244 (90)
FVC (ml)	3.925±1.336 (98)
DLCO%	73±23
KCO%	81±19
T6min (metros)	456±128
EPOC	8 (17,8)
Moderado	5 (62,5)
Exacerbadores	2 (25)
Enfisema en TAC	7 (24,1)

Los datos de la tabla se muestran como frecuencia absoluta y porcentaje (entre paréntesis) en aquellas variables cualitativas y como media y desviación estándar en las cuantitativas.

IMC: Índice Masa Corporal, IPA: índice paquetes año, AAT: Alfa-1 Antitripsina, PCR: proteína C reactiva, FEV1: volumen forzado espiratorio en 1 segundo, FVC: capacidad vital forzada, DLCO: capacidad difusión monóxido de carbono, KCO: coeficiente transferencia monóxido de carbono, T6min: test marcha 6 minutos, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, TAC: tomografía axial computerizada.

Además, en este grupo PiMZ, se ha encontrado una prevalencia de EPOC del 17,8%, de los cuales 3 sujetos fueron diagnosticados de novo (suponiendo un 37,5% de los diagnósticos de EPOC). En todos los casos los sujetos con EPOC tenían antecedentes de tabaquismo, encontrándose enfisema en las pruebas de imagen hasta en un 24,1% de la muestra (7 casos), aunque hay que destacar que uno de estos sujetos no tenía alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias. La clasificación de gravedad según GOLD se muestra en la **figura 2**.



**Figura 2.** Caracterización de EPOC según guía GOLD 2025.

Cuando nos centramos en las diferencias entre los sujetos fumadores (32 sujetos) y aquellos no fumadores (13 sujetos), destaca que además de la exclusividad de afectación respiratoria en el grupo de los fumadores, como ya se ha comentado anteriormente, estos sujetos tenían un índice de comorbilidades mucho más elevado ( $0,78 \pm 1,57$  vs  $0,23 \pm 0,6$ ). Cabe destacar que la presencia de hepatopatía fue más elevada en el grupo de los fumadores (9,4% vs 7,7%), como se muestra en la **tabla 2**.

**TABLA 2.** Comparación de MZ fumadores vs no fumadores.

	Fumadores (n=32)	Nunca fumadores (n=13)
Fumadores activos	27 (84)	0 (0)
IPA (paquetes-año)	26±20	
Índice Charlson	0,78±1,57	0,23±0,6
Enfermedad hepática	3 (9,4)	1 (7,7)
EPOC	8 (25)	0 (0)
FEV1 (ml)	2.939,61±1.263 (85,5)	2.961,25±1.258,54 (104)
DLCO%	69,19±22	85±20,67
Enfisema TAC	7 (21,8)	0 (0)

Los datos de la tabla se muestran como frecuencia absoluta y porcentaje (entre paréntesis) en aquellas variables cualitativas y como media y desviación estándar en las cuantitativas.

IPA: índice paquetes año, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FEV1: volumen forzado espiratorio en 1 segundo, FVC: capacidad vital forzada, DLCO: capacidad difusión monóxido de carbono. TAC: tomografía axial computerizada.

## DISCUSIÓN

Los hallazgos fundamentales de nuestro estudio demuestran una elevada prevalencia de genotipo Pi\*<sup>MZ</sup> en nuestra consulta, evidenciándose en un porcentaje considerable de estos sujetos afectación pulmonar, todos ellos con historia de consumo tabáquico. Además, gran parte de los diagnósticos de DAAT han procedido del cribado familiar, lo que supone un dato muy relevante a la hora de potenciar este tipo de intervenciones en la práctica clínica habitual.

Se estima que la prevalencia del genotipo Pi\*<sup>MZ</sup> oscila entre el 2% y el 5% de la población general<sup>5</sup>. Además, se estima que en Europa puede haber 11 millones de sujetos con genotipo Pi\*<sup>MZ</sup>, en América 14 millones y en Asia unos 8 millones<sup>14</sup>. Miravilles en 2021<sup>14</sup>, publica un estudio epidemiológico encontrando prevalencias muy elevadas de genotipo Pi\*<sup>MZ</sup>: 35 millones de personas en 74 países, el 75% de origen europeo caucásico y el 20% de zonas como Asia y Oriente Medio y un 5% de África occidental y oriental. Dada la alta tasa de tabaquismo y contaminantes ambientales de exterior e interior en muchos de estos países, se trataría de cifras muy preocupantes por lo que se insiste en la importancia de una búsqueda activa de estos genotipos para poder adoptar medidas preventivas.

En cuanto a los datos de España se estima que la prevalencia de pacientes con genotipo MZ sería de 1/33 individuos<sup>15</sup>. Estos datos reflejan prevalencias inferiores a las de nuestro estudio, aunque hay que tener en cuenta que en nuestro caso la población de estudio ha procedido de una consulta monográfica, con reclutamiento a raíz de cribados familiares y no de la población general. En dicha línea, en nuestro estudio encontramos 45 casos de pacientes con genotipo Pi\*MZ de un total de 186 sujetos estudiados, lo que representa una frecuencia de un 24% de la población de estudio. Estas cifras avalan la importancia de estrategias de búsqueda activa para reducir el infradiagnóstico y posibilitar la instauración de medidas preventivas de manera temprana.

El riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar en este genotipo continúa siendo controvertido. En nuestra serie las cifras de EPOC fueron superiores a la población española, encontrando un 17,8% a diferencia de la reflejada en EPISCAN II de un 11,8%<sup>16</sup>. Cuando se comparan estas cifras con otras series de pacientes con DAAT, se observa que la prevalencia de EPOC en pacientes con genotipo pi\*MZ, son similares a las obtenidas en nuestra serie (21% vs 18%)<sup>10</sup>.

Existe evidencia de que la exposición a factores de riesgo como el tabaquismo y/o contaminantes ambientales incrementan el riesgo de desarrollar EPOC, pero en ausencia de estos factores se describe un riesgo bajo<sup>17-20</sup>. En nuestra cohorte, se constata que todos los sujetos con EPOC han presentado consumo actual o pasado de tabaco, lo que podría haber influenciado al desarrollo de la enfermedad.

Acerca de la relación del genotipo Pi\*MZ y el desarrollo de EPOC, en un estudio reciente de 2022<sup>21</sup> se comparan 2 grupos de pacientes con EPOC, uno con genotipo Pi\*MZ y otro con genotipo Pi\*MM. Los sujetos Pi\*MZ tenían un FEV1 menor y mayor enfisema cuantitativo en TAC de tórax sugiriendo que los sujetos Pi\*MZ podrían representar un endotipo de EPOC. Sin embargo, existen series en las que la presencia del genotipo pi\*MZ no se asocia con un peor rendimiento de FEV1 ni con una menor DLCO, aunque no se evaluaron los hallazgos de enfisema mediante TAC torácico. A pesar de que en nuestro estudio no se han comparado estos datos con los sujetos pi\*MM de la muestra, se constata que la afectación del FEV1 ha sido al menos moderada en más de la mitad de los pacientes (62,5%) y que 1 de cada 4 sujetos a los que se le realizó TAC de tórax han presentado datos de enfisema radiológico, constatándose incluso en un caso enfisema sin alteraciones funcionales en la espirometría. Por ello, son necesarios estudios adicionales que permitan

clarificar la relación entre las alteraciones funcionales y/o radiológicas y dicha condición genética.

En este contexto, cada vez se realizan más estudios de perfil genético de DAAT en pacientes con patologías pulmonares con el objetivo de adelantar y aumentar el diagnóstico<sup>22</sup> así como para realizar medidas de prevención primaria. Es por ello que no podemos dejar de destacar que en nuestro estudio un 80% de los pacientes con genotipo Pi\*MZ se han reclutado a partir del cribado familiar, lo que pone de manifiesto la importancia de este tipo de intervenciones para poder hacer un diagnóstico más precoz y aplicar medidas preventivas como el abandono del tabaco y consejo genético.

Es importante señalar que nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados, como son el tamaño muestral reducido, ausencia de un grupo comparativa (sujetos MM) y el sesgo de selección de los pacientes, al proceder gran parte de ellos del cribado familiar que se realiza en pacientes con al menos un alelo Z, por lo que la frecuencia de genotipo pi\*MZ puede estar sobreestimada.

En conclusión, la prevalencia de genotipo Pi\*MZ en nuestra cohorte fue considerable, por lo que la búsqueda activa de estos pacientes en nuestro ámbito es una estrategia útil para mejorar el infradiagnóstico, principalmente mediante herramientas como el cribado familiar. El diagnóstico de EPOC ha sido mayor que en la población general incluso con diagnóstico de novo en un porcentaje importante de sujetos, remarcando la importancia de realizar una evaluación funcional respiratoria completa en estos pacientes de cara a mejorar el diagnóstico precoz de esta enfermedad e instaurar medidas preventivas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco I, Diego I, Bueno P et al. Prevalence of  $\alpha$ 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020; 29(157). Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/29/157/200014>
2. Seixas S, Marques PI. Known Mutations at the Cause of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: an Updated Overview of SERPINA1 Variation Spectrum. *Appl Clin Genet*. 2021 Mar 22;14:173-194. doi: 10.2147/TACG.S257511. PMID: 33790624; PMCID: PMC7997584
3. Casas F, Blanco I, Martínez MT et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol* 2015; 51(4): 185-92.
4. Lara B, Blanco I, Martínez MT et al. Registro español de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina: evaluación de la base de datos y análisis de la población incluida. *Arch Bronconeumol*. enero de 2017; 53(1): 13-8.

5. Blanco I, Bueno P, Diego I et al. Alpha-1 antitrypsin Pi\*Z gene frequency and Pi\*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 561-9.
6. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR et al. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2018; 47(7): 877-85.
7. Molloy K, Hersh CP, Morris VB et al. Clarification of the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency PiMZ Heterozygotes. *Am J RespirCritCareMed* 2014; 189(4): 419-27.
8. Silverman EK. Risk of Lung Disease in PiMZ Heterozygotes. Current Status and Future Research Directions. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(Suppl 4): S341-5.
9. Sørheim IC, Bakke P, Gulsvik A et al.  $\alpha$ 1-Antitrypsin Protease Inhibitor MZ Heterozygosity Is Associated With Airflow Obstruction in Two Large Cohorts. *Chest* 2010; 138(5): 1.125-32.
10. Piloni D, Ottaviani S, Saderi L et al. Comparison among populations with severe and intermediate alpha1-antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. *Minerva medica* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2026 Feb 9]; 115(1): 23-31. Available from: <https://research-ebsco-com.bvsspa.idm.oclc.org/linkprocessor/plink?id=9e5f602d-ea9c-3c6a-b033-e6c4feef3db0>
11. Haitham S Al Ashry and Charlie Strange. COPD in individuals with the PiMZ alpha-1 antitrypsin genotype. *EurRespirRev* 2017; 26: 170068.
12. Barjaktarevic I, Hixson R, Zhuang Z et al. Longitudinal Outcomes in Pi\*MZ
13. Alpha-1 Antitrypsin-Deficient Individuals with Tobacco Smoking History from the SPIROMICS Cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2025 Jul; 22(7): 998-1.008. doi: 10.1513/AnnalsATS.202411-1209OC. PMID: 40068143; PMCID: PMC12254153.
14. Cristina Martínez-González, Ignacio Blanco, Isidro Diego et al. Estimated Prevalence and Number of PiMZ Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin in Seventy-Four Countries Worldwide. *Int J Chron Obstruct PulmonDis* 2021 Sep 17; 16: 2.617-2.630.
15. Blanco I, Lara B. (2016) Déficit de Alfa-1 antitripsina: FISIOPATOLOGÍA, enfermedades relacionadas, Diagnóstico y tratamiento coordinadores, Ignacio Blanco, Beatriz Lara. Barcelona: Respira-FundaciónEspañola del Pulmón-SEPAR.
16. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021 Jan; 57(1): 61-69.
17. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PiMZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 843-849.
18. Sørheim IC, Bakke P, Gulsvik A et al.  $\alpha$ 1-Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest* 2010; 138: 1.125-1.132.
19. Molloy K, Hersh CP, Morris VB et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J RespirCrit Care Med*. 2014; 189: 419-427.
20. Foreman MG, Wilson C, DeMeo DL et al. Alpha-1 antitrypsin PiMZ genotype is associated with chronic obstructive pulmonary disease in two racial groups. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1.280-1.287
21. Auyon JGhosh, Brian D Hobbs, Matthew Moll et al. Alpha-1 Antitrypsin MZ Heterozygosity Is an Endotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J RespirCrit Care Med* 2022; Vol 205, Iss 3, pp 313-323.
22. Tural Onur S, Natoli A, Dreger B et al. An Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Screening Study in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Bronchiectasis, or Asthma in Turke. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; 18: 2.785-94.