

Déficit de alfa-1 antitripsina: El desafío de reducir el subdiagnóstico

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: the Challenge of Reducing the Underdiagnosis

Danilo Crescente Nieri¹, Vanesa Abrate¹, Ana María López, Marcos Elías¹, Verónica Farieri¹, Fiorella Ibañez Ugozoli¹

¹ Servicio de Neumonología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Recibido: 24/04/2026

Aceptado: 17/05/2026

Correspondencia

Danilo Crescente Nieri. Correo electrónico: dcrescentenieri@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El déficit de alfa-1 antitripsina es un trastorno genético hereditario caracterizado por una reducción en las concentraciones séricas de esta proteína, lo que genera una predisposición significativa a enfermedades pulmonares y hepáticas. A pesar de ser una condición reconocida, el subdiagnóstico persiste a nivel global y regional debido a la falta de sospecha clínica.

Objetivo: Este estudio transversal y retrospectivo se realizó con el objetivo de describir la prevalencia y las características clínicas de esta deficiencia en pacientes de un hospital universitario de Córdoba, Argentina, entre junio de dos mil veintitrés y junio de dos mil veinticinco.

Materiales y métodos: Se analizaron los registros de 339 pacientes, de los cuales dieciocho presentaron niveles de alfa-1 antitripsina inferiores a 120 mg/dL.

Resultados: Se confirmó una prevalencia de deficiencia grave del 0,88 %. Se identificó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles bajos de la proteína y la presencia de enfisema pulmonar, independientemente del historial de tabaquismo, la edad o el sexo. Asimismo, se observó una correlación positiva entre los niveles de alfa-1 antitripsina y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo. En los casos con valores en el límite inferior, predominó la asociación con enfermedades hepáticas y eosinofilia.

Conclusiones: El estudio concluye que es fundamental implementar un cribado sistemático en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y hepatopatías para mejorar la detección temprana de esta patología.

Palabras clave: Déficit de alfa 1-antitripsina, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fenotipo, Argentina

ABSTRACT

Introduction: Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a hereditary genetic disorder characterized by a reduction in serum concentrations of this protein, predisposing affected individuals to a significantly increased risk of pulmonary and hepatic diseases. Despite being a well-recognized condition, AATD remains substantially underdiagnosed globally and regionally, largely because of low clinical suspicion.

Rev Am Med Resp 2026;26:63-73. <https://doi.org/10.56538/ramr.OEUE8475>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Objective: This cross-sectional, retrospective study aimed to determine the prevalence and clinical characteristics of AATD in patients evaluated at a university hospital in Córdoba, Argentina, between June 2023 and June 2025.

Materials and methods: The study included 339 patients, of whom 18 had serum alpha-1 antitrypsin levels < 120 mg/dL.

Results: A 0.88% prevalence of severe AATD was confirmed. Low alpha-1 antitrypsin levels were significantly associated with pulmonary emphysema, independent of smoking history, age, and sex. In addition, serum alpha-1 antitrypsin levels were positively correlated with forced expiratory volume in 1 second (FEV₁). Among patients with concentrations in the lower reference range, liver disease and eosinophilia were the most frequent associated findings.

Conclusions: Systematic screening for AATD in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or liver disease is crucial for ensuring timely diagnosis.

Key words: alpha-1 antitrypsin deficiency, pulmonary Emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, Argentina

INTRODUCCIÓN

El déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) es un trastorno genético hereditario complejo que representa una enfermedad congénita potencialmente mortal en la edad adulta.^{1,2} Se caracteriza por una reducción en las concentraciones séricas de la proteína alfa-1 antitripsina (AAT), una glucoproteína sintetizada principalmente por los hepatocitos.^{1,3} Su función biológica fundamental es proteger el tejido conectivo pulmonar de la degradación proteolítica causada por la elastasa del neutrófilo.^{1,2} Este trastorno se origina por mutaciones en el gen SERPINA1, localizado en el cromosoma 14, y se transmite mediante una herencia autosómica codominante.^{1,3,4}

Desde una perspectiva genética, se han identificado aproximadamente 125 variantes del gen SERPINA1.⁴ El alelo normal se denomina PiM, presente en el 80 %-95 % de la población.⁴ Las variantes deficientes más comunes son PiS y PiZ; la mayoría de la patología clínica grave se vincula al “genotipo homocigoto PiZZ”, el cual resulta en niveles plasmáticos de AAT de solo un 10 %-15 % respecto a los valores normales.¹ La fisiopatología implica un mecanismo dual: una “pérdida de función” pulmonar que predispone al enfisema panacinar prematuro, y una “ganancia de función tóxica” en el hígado, donde la polimerización de la proteína anómala dentro del retículo

endoplásmico de los hepatocitos puede derivar en cirrosis y hepatocarcinoma.^{1,4,5}

La epidemiología del DAAT muestra una distribución geográfica y étnica marcadamente desigual. Estudios recientes calculan que hay aproximadamente 235 000 individuos con el genotipo PiZZ a nivel global, de los cuales el 50 % reside en Europa y el 37 % en América.⁶ En el continente europeo, la mayor prevalencia de PiZZ se encuentra en los países nórdicos y occidentales (como Italia, España, Francia y el Reino Unido).^{7,8} En estos países, la relación entre el genotipo PiZZ y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es estrecha, con una prevalencia media de un paciente PiZZ por cada 850 sujetos con EPOC.⁹

En América Latina, la prevalencia del DAAT se considera hasta cinco veces menor que en Europa.⁴ Sin embargo, estudios específicos como el Estudio DAAT.AR en Argentina han revelado una prevalencia ajustada de DAAT grave (SZ y ZZ) del 0,83 % en pacientes con EPOC de 40 años o más.⁷ Esto representaría cerca de 17 000 a 18 000 individuos afectados en el país, la inmensa mayoría de los cuales permanece sin diagnóstico.⁷ En Brasil, se estima la existencia de aproximadamente 6 000 individuos con el genotipo PiZZ, lo que subraya que el DAAT no es exclusivo de poblaciones caucásicas del hemisferio norte, sino que afecta a diversos grupos raciales en todo el mundo.^{1,3,4}

A pesar de su relevancia clínica, el DAAT continúa siendo masivamente subdiagnosticado, ya que se estima que más del 85% de los casos no son detectados.^{4, 6} Se han documentado retrasos diagnósticos persistentes de entre 5 y 8 años desde la aparición de los primeros síntomas respiratorios.^{6, 9, 10} Es habitual que los pacientes consulten a múltiples médicos antes de obtener un diagnóstico preciso, a menudo tras haber recibido tratamientos previos por asma o EPOC sin éxito.^{6, 10}

Debido a esto, las normativas internacionales de la OMS y las sociedades científicas ATS/ERS y SEPAR recomiendan de forma categórica la cuantificación de AAT al menos una vez en la vida a todos los pacientes con EPOC, independientemente de su edad o historial de tabaquismo.^{1, 2} El cribado temprano es fundamental para implementar medidas preventivas, realizar estudios familiares y evaluar la necesidad de la terapia de aumento con AAT purificada, la cual ha demostrado ser la única intervención específica capaz de ralentizar la pérdida de densidad pulmonar en pacientes seleccionados.^{1, 2, 4}

Hipótesis

En nuestra institución, el déficit de alfa-1 antitripsina se encuentra subdiagnosticado, debido a la falta de cribado sistemático en pacientes con enfisema, asma no controlada, eosinofilia persistente o enfermedad hepática, lo cual contribuye a una menor detección de casos clínicamente relevantes.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la prevalencia y las características clínicas del déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) en pacientes atendidos en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina, durante el período analizado.

Caracterizar el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con valores bajos o limítrofes de A1AT en sangre, y evaluar su asociación con manifestaciones respiratorias y hallazgos complementarios.

Objetivos secundarios

Evaluar la distribución demográfica y la asociación clínica del déficit de alfa-1 antitripsina en

la población de un centro asistencial privado de Córdoba, con énfasis en su relación con hallazgos imagenológicos y funcionales pulmonares.

Evaluar la frecuencia de la asociación entre eosinofilia periférica con niveles bajos de A1AT.

Investigar la coexistencia de antecedentes de enfermedad hepática y su relación con el déficit de alfa-1 antitripsina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal retrospectivo de diseño epidemiológico observacional y analítico.

Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, realizado por el servicio de Neumonología del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Población de estudio

El estudio se dirigió a pacientes mayores de 18 años que fueron asistidos en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina en el período comprendido entre junio de 2023 y junio de 2025.

Recopilación de datos

Utilizamos el sistema de historia clínica electrónica del Hospital. Extrajimos historias clínicas. Luego revisamos cada historia clínica y aplicamos los criterios de inclusión y exclusión para extraer la población objetivo. Posteriormente, recopilamos datos epidemiológicos, antecedentes de exposición al tabaco, síntomas, resultados de espirometría, resultados inmunológicos y resultados de tomografía computarizada de alta resolución.

Análisis estadístico

Con los datos recopilados en las historias clínicas electrónicas se creó una base de datos de tipo Excel, que posteriormente se utilizó para los procesamiento estadísticos. Para las variables se calcularon las distribuciones absolutas y porcentuales. Para evaluar la asociación entre los síntomas y los resultados de la inmunología, la espirometría y la tomografía se aplicó la prueba de chi cuadrado, así como en todos los otros cruces de variables de interés. En todos los casos se utilizó un nivel de significancia igual a 0,05. Para los procesamiento estadísticos se utilizó el *software* estadístico InfoStat (v.2020). Los resultados

se presentan en forma de gráficos o tablas según corresponda.

RESULTADOS

Fueron analizados un total de 339 resultados de laboratorio del servicio de inmunología, acerca del valor sanguíneo de alfa 1 antitripsina (obtenido en mg/dL).

Se consideraron valores aceptables como normales >120 ; valores limítrofes, entre 91 y 119; valores disminuidos, <90 ; y gravemente disminuidos, <57 .

El total de pacientes con valores menores de 120 fue de 18 ($n = 18$), de ellos, 5 eran <90 y 3, <57 .

Del total de pacientes analizados al inicio ($n = 339$), 18 pacientes con valores menores de 120 mg/dL representaron el 5,3% como «sospechosos». De ellos, 5 presentaban valores inferiores a 90 mg/dL (1,47%) y 3, inferiores a 57 mg/dL (0,88%). Estos últimos eran los únicos que tenían al momento del relevamiento, estudios genéticos.

Las variantes genómicas halladas fueron: homocigota Z, homocigota S y heterocigota ZS.

La prevalencia confirmada real por prueba sanguínea inmunológica A1AT fue del 0,88%, mientras que el 5,3% del total correspondió a casos posibles limítrofes, en quienes no se realizó ni estudio genético ni estudios por hisopado bucal ni por gota seca.

Según la distribución etaria, se encontraron 14 hombres y 4 mujeres con una edad promedio 53 ± 1 años.

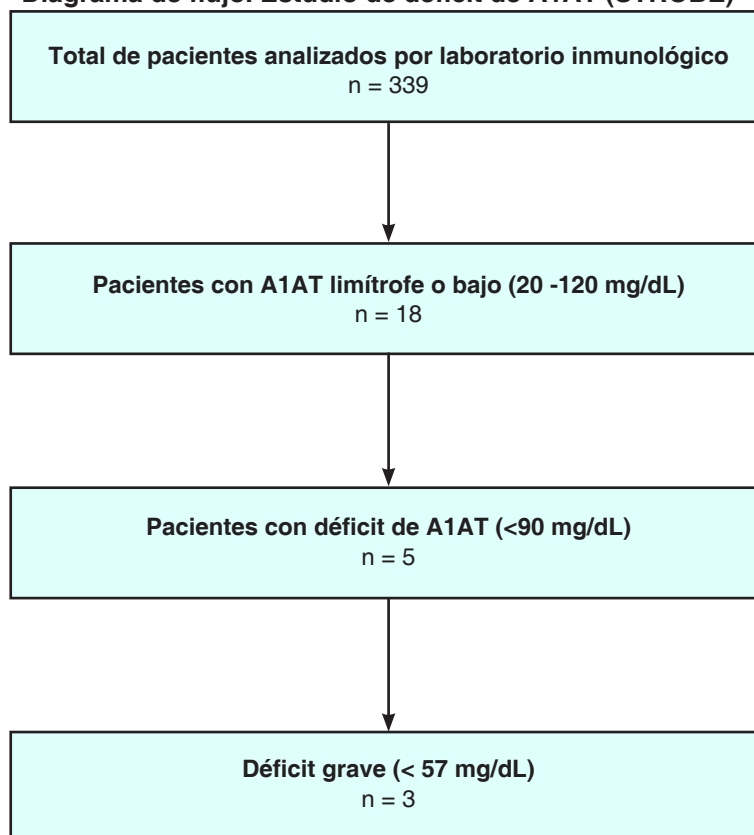
Para facilitar la asociación, se establecieron dos grupos de pacientes según punto de corte ≥ 90 mg/dL.

Se observó un predominio del sexo masculino en la cohorte total (77,8%).

En el grupo con niveles de A1AT <90 mg/dL, 3 pacientes eran hombres y 2, mujeres, mientras que en el grupo ≥ 90 mg/dL predominó nuevamente el sexo masculino (11 hombres frente a 2 mujeres).

Proporcionalmente, el 50% de las mujeres presentó niveles de A1AT < 90 mg/dL, en comparación con el 21,4% de los hombres. No obstante, debido al reducido tamaño muestral, especialmente en el subgrupo femenino, no fue posible demostrar una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y los niveles séricos de A1AT.

Diagrama de flujo. Estudio de déficit de A1AT (STROBE)



En relación con el consumo de tabaco, 8 eran tabaquistas con cargas tabáquicas superiores a 15 paquetes/año.

Teniendo en cuenta sus patologías de base, 9 pacientes tenían hepatopatías (hepatitis autoinmune, $n = 3$; cirrosis por VHC, $n = 2$; cirrosis NASH, $n = 2$; cirrosis por OH, $n = 1$; hemocromatosis, $n = 1$).

Para facilitar el análisis, se establecieron dos cohortes con estos 18 pacientes según los niveles séricos de A1AT: mayores o menores de 90 mg/dL.

Solo 1 de 5 pacientes (20 %) con A1AT < 90 mg/dL presentó hepatopatía, diferencia que no alcanzó significación estadística ($p = 0,35$; prueba exacta de Fisher).

Cuatro de cinco pacientes (80 %) con A1AT < 90 mg/dL no presentaron hepatopatía.

Los 8 pacientes restantes presentaban valores mayores de 90 mg/dL.

En el análisis de los fenotipos de los pacientes, encontramos un total de 17 pacientes con análisis de eosinófilos en sangre periférica.

Se observa una tendencia hacia niveles más altos de eosinofilia (>300 células/ μ L) en pacientes con A1AT ≥ 90 mg/dL (7 casos) frente a aquellos con A1AT < 90 mg/dL (0/4 casos). Se encontró que no hay asociación significativa: las proporciones de eosinofilia son similares en ambos grupos de A1AT ($p > 0,05$).

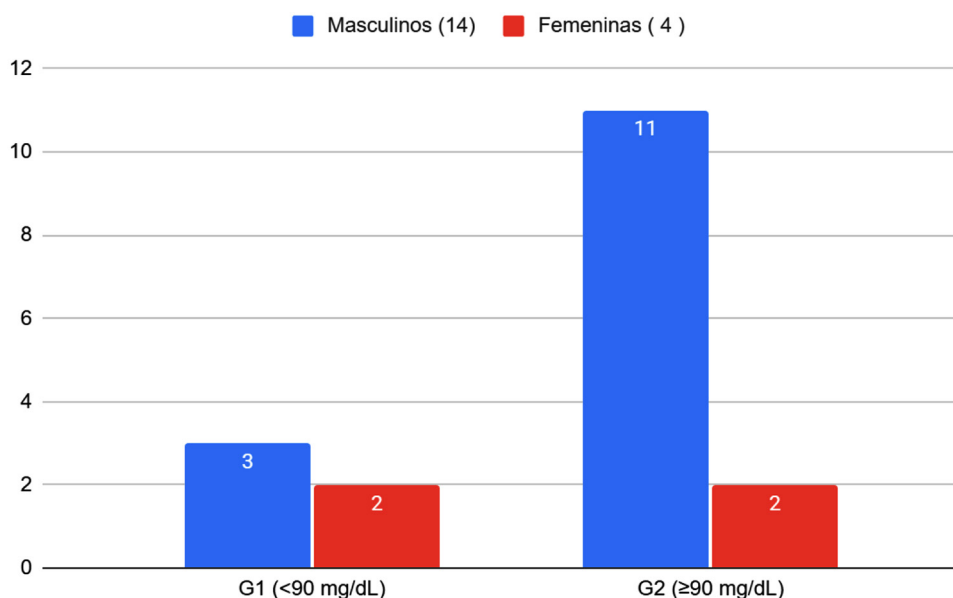
Los pacientes con A1AT < 90 mg/dL presentaron eosinofilia (>150), pero sin significancia

Tabla 1. Asociación entre niveles de A1AT y sexo

Sexo	G1 (<90 mg/dL)	G2 (≥ 90 mg/dL)	% déficit
Masculino (14)	3	11	21,40%
Femenino (4)	2	2	50%

Tabla 2. Asociación entre niveles de A1AT y sexo

Paciente	SEXO	Categoría A1AT	
		G2 (≥ 90 mg/dL)	G1 (<90 mg/dL)
1	femenino	1	0
2	masculino	1	0
3	masculino	1	0
4	femenino	0	1
5	masculino	1	0
6	masculino	1	0
7	femenino	1	0
8	femenino	0	1
9	masculino	1	0
10	masculino	1	0
11	masculino	1	0
12	masculino	1	0
13	masculino	1	0
14	masculino	1	0
15	masculino	1	0
16	masculino	0	1
17	masculino	0	1
18	masculino	0	1

Figura 1. Asociación entre niveles de A1At y sexo.**Tabla 3.** Distribución de hepatopatías por nivel de A1AT

Categoría A1AT	Con hepatopatía	Sin hepatopatía	Total
< 90 mg/dL	1	4	5
≥ 90 mg/dL	8	5	13
Total	9	9	18

Tabla 4. Distribución de eosinofilia por niveles de A1AT

Distribución eosinofilia por niveles de A1AT			
Categoría A1AT	≤150 cél./μL	>150 cél./μL	>300 cél./μL
<90 mg/dL	0	4	0
≥90 mg/dL	3	3	7
Total	3	7	7

estadística debido a la alta prevalencia en el grupo ≥ 90 mg/dL.

Cuando se analizaron los patrones imagenológicos, encontramos que todos tenían estudio tomográfico de tórax ($n = 18$).

Se encontró enfisema en 6 pacientes, de los cuales 3 tenían A1AT < 90 mg/dL.

Doce pacientes no tenían enfisema, 2 tenían A1AT < 90 mg/dL.

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre niveles bajos de A1AT (<90 mg/

dL) y presencia de enfisema ($p = 0,049$, prueba exacta de Fisher). Los pacientes con deficiencia de A1AT presentaron una prevalencia de enfisema significativamente mayor.

Tres de cinco pacientes con A1AT < 90 mg/dL presentaron enfisema, frente a tres de trece en el grupo con A1AT ≥ 90 mg/dL. Individualmente presentaban valores de 90, 114 y 120 mg/dL, respectivamente.

Al analizar funcionalmente a los pacientes, 15 tenían espirometría realizada.

Figura 2. Niveles de A1At contra niveles de eosinofilia.

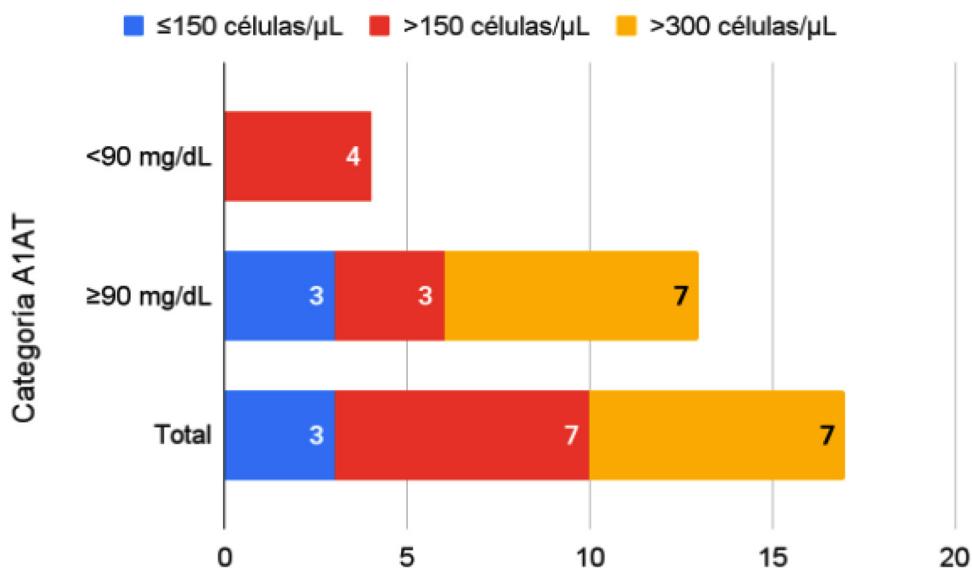
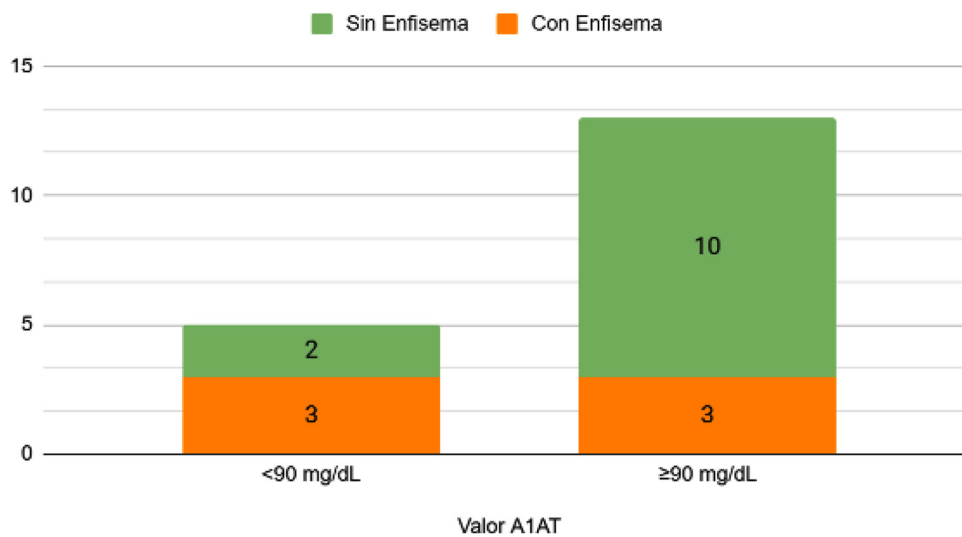


Figura 3. Distribución de enfisema por nivel de A1AT.



La distribución de patrones fue de 8 normales; 3, obstructivos; y 4, restrictivos.

Encontramos una correlación positiva moderada entre los niveles de A1AT y VEF1% ($\rho = 0,42$; $p = 0,061$).

Al excluir un caso con deficiencia grave de A1AT

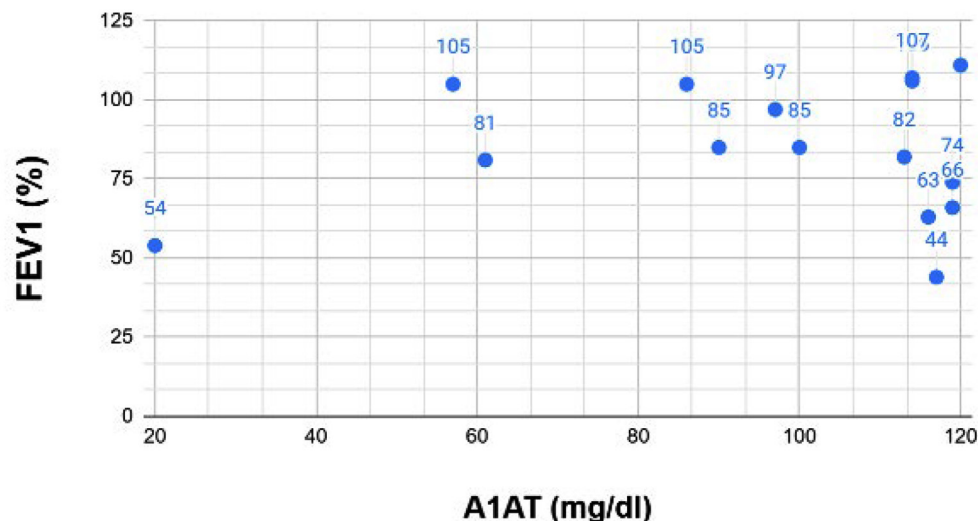
(20 mg/dL), esta asociación alcanzó significación estadística ($\rho = 0,48$; $p = 0,037$).

La distribución del porcentaje de VEF1 contra A1AT muestra la asociación recíproca entre valores normales, respectivamente.

Tabla 5. Correlación nivel A1AT frente a enfisema

A1AT (mg/dL)	A1AT (mg/dL)
100	0
114	1
120	0
61	0
119	0
119	0
117	0
20	1
97	0
116	0
113	0
93	0
114	0
20	1
90	1
86	1
20	1
57	0

Figura 4. Correlación VEF1 (%) frente A1AT (mg/dL).



El análisis exploratorio evidenció una tendencia hacia un mayor compromiso funcional respiratorio en pacientes con valores séricos reducidos de alfa-1 antitripsina, particularmente en aquellos con enfisema asociado.

Los casos con déficit grave mostraron coexistencia de enfisema y deterioro funcional,

aunque se observó heterogeneidad clínica entre los pacientes, probablemente influenciada por otros factores concomitantes, como tabaquismo y variabilidad fenotípica.

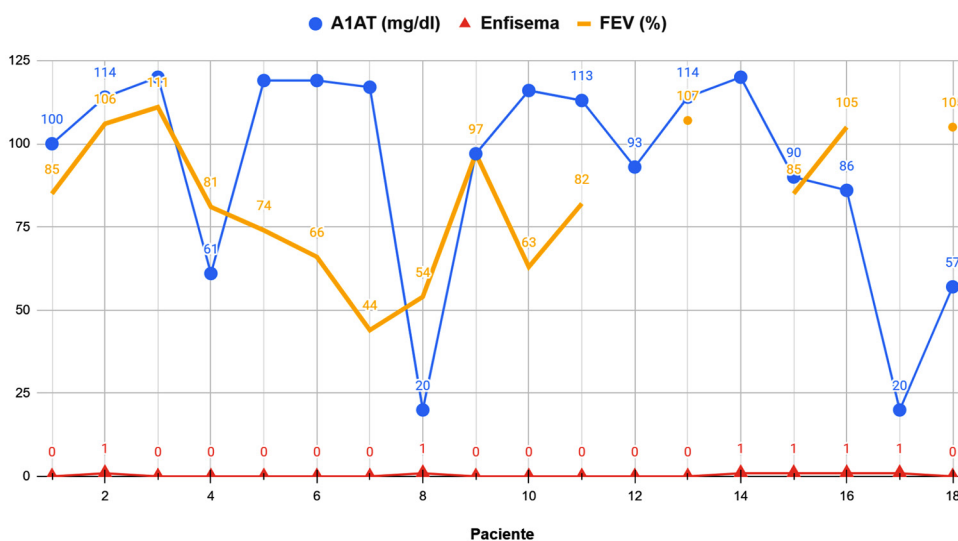
Del total de pacientes analizados ($n = 18$), 8 eran tabaquistas y, como se mencionó anteriormente, 6 tenían enfisema:

Tabla 6. Correlación entre espirometría, tomografía de tórax y niveles de A1AT[

Paciente	A1AT (mg/dL)	Enfisema	FEV
1	100	0	85
2	114	1	106
3	120	0	111
4	61	0	81
5	119	0	74
6	119	0	66
7	117	0	44
8	20	1	54
9	97	0	97
10	116	0	63
11	113	0	82
12	93	0	NR
13	114	0	107
14	120	1	NR
15	90	1	85
16	86	1	105
17	20	1	NR
18	57	0	105

Figura 5. Correlación entre espirometría, tomografía de tórax y niveles de A1AT.

Correlación A1AT (mg/dl), Enfisema y FEV



- Tabaquistas con enfisema: 3/8
- Tabaquistas sin enfisema: 5/8
- No tabaquistas ($n = 10$) con enfisema: 3. (Estos tres pacientes presentaban A1AT < 90).

Uno de cinco pacientes con A1AT < 90 era fumador sin enfisema.

Uno de cinco pacientes con A1AT < 90 era no fumador y sin enfisema.

Estos hallazgos sugieren una relación entre AlAT bajo y enfisema, más fuerte que con el tabaquismo.

El tabaquismo se asoció con enfisema en el 37,5% de los casos.

No puede afirmarse una significación estadística con el reducido tamaño de la muestra ($n = 18$), aunque sí hay una tendencia clínicamente relevante.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio confirman que el déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) representa una condición subdiagnosticada en nuestro medio. La prevalencia de deficiencia severa hallada (0,88% para valores séricos < 57 mg/dL) es altamente consistente con los datos del Estudio DAAT.AR, que reportó una prevalencia ajustada del 0,83% en pacientes argentinos con EPOC de 40 años o más.⁷ Estas cifras, sin embargo, contrastan con la mayor prevalencia observada en países europeos, donde el genotipo PiZZ es mucho más frecuente debido a factores étnicos y geográficos.^{2,3}

Es probable que nuestro porcentaje de detección subestime la realidad epidemiológica local debido a la limitada disponibilidad de genotipaje sistemático, ya que en la muestra analizada solo tres pacientes contaban con confirmación genómica.^{2,4} La asociación estadísticamente significativa entre los niveles bajos de AAT y la presencia de enfisema pulmonar ($p = 0,049$) refuerza el modelo fisiopatológico clásico de la enfermedad: el desbalance proteasa-antiproteasa que conduce a la degradación del tejido conectivo pulmonar por la elastasa del neutrófilo. Resulta relevante notar que, en consonancia con investigaciones previas, se observó una correlación positiva entre los niveles de la proteína y el VEF1%, lo que sugiere que las formas más severas de obstrucción se vinculan estrechamente con la deficiencia. Además, los datos sugieren que la relación entre el DAAT y el enfisema puede ser incluso más determinante que el tabaquismo, dado que se identificaron pacientes no tabaquistas con enfisema que presentaban niveles deficientes de AAT.

Un punto de particular interés en la discusión es el comportamiento de los pacientes con niveles séricos limítrofes (90-120 mg/dL). En este subgrupo se observó un predominio de la asociación con enfermedades hepáticas y eosinofilia periférica, lo que abre un interrogante sobre el papel de

las variantes heterocigotas (como PiMZ o PiSZ) en manifestaciones extrapulmonares y procesos inflamatorios sistémicos. Cabe recordar que la hepatopatía en el DAAT no deriva de la pérdida de función de la proteína, sino de la ganancia de función tóxica por la acumulación de polímeros en los hepatocitos, un mecanismo que puede estar presente incluso en individuos con niveles séricos moderadamente reducidos.

A pesar de la importancia de estos hallazgos, el estudio presenta limitaciones como un tamaño muestral reducido ($n = 18$) y un posible sesgo de selección al tratarse de un solo centro privado, lo que dificulta la extrapolación a la población general. No obstante, el retraso diagnóstico y la falta de sospecha clínica identificados son problemas persistentes en todo el mundo. Estudios internacionales documentan retrasos diagnósticos de entre 5 y 8 años –e incluso hasta 10 años en algunas regiones–, lo que evidencia que no ha habido una mejora significativa en la detección temprana en las últimas décadas.^{8,9}

Finalmente, estos resultados ponen de relieve la necesidad imperativa de implementar un cribado sistemático. Siguiendo las directrices de la OMS y las sociedades científicas internacionales, se recomienda la cuantificación de AAT al menos una vez en la vida a todo paciente con EPOC o asma de difícil control, independientemente de su historial de tabaquismo.

La identificación temprana no solo permite optimizar el manejo clínico y considerar la terapia de aumento, sino que facilita el estudio de familiares consanguíneos para detectar otros individuos en riesgo antes de que desarrollen daño orgánico irreversible.

CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que el DAAT es una condición subdiagnosticada en nuestra población. Se identificó una asociación significativa entre niveles bajos de AlAT y enfisema pulmonar, independientemente del tabaquismo, la edad y el sexo. En los pacientes con valores séricos limítrofes predomina la hepatopatía en relación con el compromiso pulmonar, y en ellos se detectó eosinofilia.

Los resultados obtenidos refuerzan la necesidad de implementar un cribado sistemático en pacientes con EPOC diagnosticada, enfisema de inicio temprano con exposición tabáquica signifi-

cativa o sin esta y enfermedad hepática crónica, de acuerdo con las recomendaciones internacionales.

Recomendaciones futuras

- Cribado universal en EPOC/asma grave, incluso sin enfisema.
- Estudios multicéntricos para estimar la prevalencia real en Argentina, con genotipificación sistemática.

- Es crucial destacar que, en el estudio argentino, se encontró una asociación negativa del DAAT con la edad, el consumo de tabaco (paquetes-año) y el VEF₁%. Esto refuerza la importancia de mantener un alto índice de sospecha clínica de DAAT en pacientes con EPOC de inicio precoz, en no fumadores o con menor exposición al tabaco, y en aquellos con formas más graves y menor VEF₁.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopes AP, Mineiro MA, Costa F, et al. Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pulmonology*. 2018;24 Suppl 1:1-21.
2. Blanco I, Diego I, Castañón C, Bueno P, Miravittles M. Estimated Worldwide Prevalence of the PI*ZZ Alpha-1 Antitrypsin Genotype in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2023;59:427-34.
3. De Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. 2002;122:1818-29.
4. Blanco I, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J*. 2006;27:77-84.
5. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of α 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020;29:200014.
6. Menga G, Fernández Acquier M, Echazarreta AL, et al; grupo de estudio DAAT.AR. Prevalence of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients in Argentina. The DAAT.AR Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56:571-7. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.11.010>
7. Jardim JR, Casas-Maldonado F, Fernandes FL, Castellano MVCO, Torres-Durán M, Miravittles M. Update on and future perspectives for the diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021;47:e20200380.
8. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina [Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645-59.
9. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest*. 2005;128:1989-94.
10. Campos MA, Wanner A, Zhang G, Sandhaus RA. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha1-antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. *Chest*. 2005;128:1179-86.